

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI



GENEL ANESTEZİ ALTINDAKİ TAVŞANLARDA
SUGAMMADEKSİN FARKLI DOZLARININ QT İNTERVALI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emin Tunç DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mesut ERBAŞ

Çanakkale/2017

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

GENEL ANESTEZİ ALTINDAKİ TAVŞANLARDA
SUGAMMADEKSİN FARKLI DOZLARININ QT İNTERVALI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emin Tunç DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mesut ERBAŞ

Çanakkale/2017

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Emin Tunç DEMİR'in **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25.04.2017

TEZ KONUSU BAŞLIĞI
Genel Anestezi Altındaki Tavşanlarda Sugammadeksin Farklı Dozlarının Qt İntervali Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mesut ERBAŞ

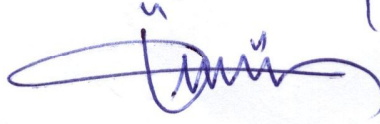
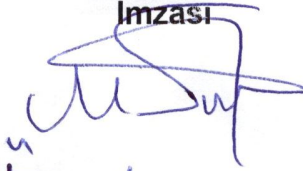
Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Doç. Dr. Mesut ERBAŞ

Yrd. Doç. Dr. Ömür ÖZTÜRK

Yrd. Doç. Dr. İlksen DÖNMEZ

İmzası

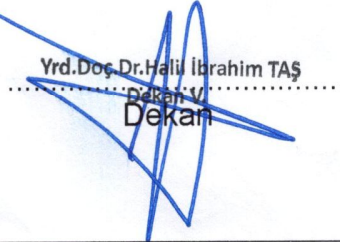


ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 10/05/2017 tarih ve 124/4 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Halil İbrahim TAŞ

Dekan



TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlığı eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen, başta tez danışmanım Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Mesut ERBAŞ olmak üzere Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta Dr. Egemen Ümit HAZAR olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, her zaman sabır, sevgi ve fedakarlıkla destekleyen, hayatımın her aşamasında tüm kararlarıma destek olan sevgili babam, canım annem ve kardeşlerime,

Her zaman beni destekleyen ve yanımda olan sevgili eşim Dr. Ceren DEMİR'e ve hayatımıza anlam katan biricik kızım Duru'ya,

En içten teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Emin Tunç DEMİR

Nisan, 2017

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda sadece genel anestezinin etkilerini değerlendirebileceğimiz, cerrahi uyarının olmadığı deneysel model oluşturup, bu model ile rokuronyumun etkisini ortadan kaldırmakta kullanılan sugammadeksin farklı dozlarının QT süresi üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Deneyle için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan gerekli onay alındı. Çalışmada kullanılacak Yeni Zelanda cinsi 15 adet erkek tavşan randomize olarak 3 gruba ayrıldı: I. Grup Düşük Doz Sugammadeks grubu (grup D (4 mg/kg), n= 5), II. Grup Orta Doz Sugammadeks grubu (grup O (16 mg/kg), n= 5), III. Grup Yüksek Doz Sugammadeks grubu (grup Y (32 mg/kg), n= 5). Genel anestezi öncesinde tavşanlara premedikasyon amacıyla ketamin 10 mg/kg im uygulandı. 20 dk beklenildikten sonra deney hayvanlarına Elektrokardiyografi monitörizasyonu yapıldı. Damar yolu açılarak anestezi süresince tavşanların ortalama arter basınçlarını takip edebilmek amacıyla arteriyel kanülasyon yapılarak monitörizasyon yapıldı. İndüksiyon öncesinde ve sonrasında 5., 10., 20., 25., 30. ve 40. dk'larda tüm ölçümler tekrarlandı ve kaydedildi. İndüksiyon sonrası 25. dk'da Grup D tavşanlara 4 mg/kg sugammadeks iv, Grup O tavşanlara 16 mg/kg sugammadeks iv, Grup Y tavşanlara 32 mg/kg sugammadeks iv yapıldı. Tavşanların spontan solunumları yeterli olduğu gözlemlendikten sonra V-gel Rabbit çıkarılarak deney hayvanları derlenmeye alındı. Düzeltilmiş QT süresi ölçümü amacıyla elektrokardiyografi kayıtları 0., 5., 10., 20., 25., 30. ve 40. dk'larda dijital ortamda alındı ve kaydedildi. QT süresi Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süre hesaplanarak belirlendi. Düzeltilmiş QT süresi ise Bazett'in belirlediği formüle göre hesaplandı.

Bulgular: Gruplar arasında bazal, 5. dk, 10. dk, 20. dk, 25. dk, 30. dk ve 40. dakikadaki Bazett düzeltilmiş QT ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$)

Sonuç: Bizim çalışmamızda deneklere verilen sugammadexsin farklı dozlarının düzeltilmiş QT değerleri üzerine farklılık yaratacak etkisi bulunmamaktadır. Çalışma sonucumuz diğer çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermekte olup, yapılacak klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sugammadexs, QT İntervalı, Genel Anestezi.



ABSTRACT

Objective and Background: It was aimed to compare different doses of sugammadex, which is used to eliminate the effects of rocuronium by simulating an experimental model with no surgical stimulus and evaluating only effects of general anesthesia on QT intervals in this study.

Materials and Methods: This study was conducted after approval of Çanakkale Onsekiz Mart University, Experimental Research Ethical Committee. A total of male, 15 New Zealand rabbits were randomly divided into three groups. Group I: low dose sugammadex group (group D, 4 mg/kg, n= 5), Group II: moderate dose sugammadex group (group O, 16 mg/kg, n= 5) and Group III: high dose sugammadex group (group Y, 32 mg/kg, n= 5). All rabbits were premedicated by ketamine 10 mg/kg im before general anesthesia. After 20 minutes, electrocardiographic monitorization was applied. Arterial cannulation was performed to follow up mean arterial pressure during general anesthesia. Before and after induction, all follow up processes were performed and recorded on 5, 10, 20, 25, 30 and 40. minutes. Intravenous sugammadex of 4 mg/kg in Group D, 16 mg/kg in Group O and 32 mg/kg in Group Y was injected on 25th minute of induction. After observing adequate respiration of all rabbits, V-gel rabbit was removed. Electrocardiographic records were measured on 0, 5, 10, 20, 25, 30 and 40. minutes to measure corrected QT intervals and recorded on digital media. QT interval was calculated as the time from the beginning of the Q wave to the end of the T wave. Corrected QT interval was calculated according to the Bazett's formula.

Results: There was no statistically significance of mean Bazett corrected QT intervals at 0, 5, 10, 20, 25, 30 and 40. minutes between all groups ($p > 0,05$).

Conclusion: It was found that different doses of sugammadex had no variable effects on corrected QT intervals in this study. Our results are similar to various studies and it was thought that these results should be supported with clinical studies.

Keywords: Sugammadex, QT interval, General anesthesia.



İÇİNDEKİLER

| <u>DİZİN</u> | <u>SAYFA NUMARASI</u> |
|--|------------------------------|
| İç kapak | |
| Kabul - onay sayfası | |
| Teşekkür | |
| Özet ve anahtar sözcükler | iv |
| İngilizce özet (Abstract and key words) | vi |
| İçindekiler | viii |
| Kısaltmalar ve simgeler dizini | x |
| Tablolar dizini | xii |
| Şekiller dizini | xiii |
| 1. Giriş ve Amaç | 1 |
| 2. Genel Bilgiler | 3 |
| 2.1 Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi | 3 |
| 2.2 Kardiyak aksiyon potansiyeli | 4 |
| 2.3 Elektrokardiyografi | 7 |
| 2.4 QT aralığı, QT dispersiyonu ve QTc | 8 |
| 2.4.1 Doğumsal Uzun QT Sendromu | 9 |
| 2.4.2 Edinsel Uzun QT Sendromu | 10 |
| 2.4.3 Uzun QT Sendromlarının Patogenezi | 12 |
| 2.4.4 Uzun QT Sendromu'nun Prognoz ve Tedavisi | 12 |
| 2.5 Anestezi ve Uzun QT Sendromu | 13 |
| 2.6 Nöromusküler İletinin Fizyolojisi | 15 |
| 2.7 Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar | 16 |
| 2.8 Nöromusküler Blokaj Tipleri | 17 |
| 2.8.1 Depolarizan Kas Gevşeticiler | 17 |
| 2.8.2 Non-Depolarizan Kas Gevşeticiler | 18 |
| 2.9 Kas Gevşeticilerin Etkilerinin Geri Çevrilmesi | 21 |
| 2.9.1 Sugammadeks (Bridion®) | 22 |
| 3. Gereç ve Yöntem | 25 |
| 3.1 Deney Hayvanlarının Bakımı | 25 |

| | |
|---|----|
| 3.2 Deneysel Aşama | 25 |
| 3.3 Kardiyak Ritm Analizi ve QTc Uzunluğunun Ölçümü | 27 |
| 3.4 İstatistiksel Analiz | 28 |
| 4. Bulgular | 29 |
| 5. Tartışma | 38 |
| 6. Sonuç | 43 |
| 7. Kaynaklar | 44 |
| 8. Ekler | 62 |
| Ek 1 Etik Kurul onayı | 62 |



KISALTMALAR VE SİMGELER

| | |
|------------------|--|
| Ach | Asetilkolin |
| AchEİ | Asetilkolinesteraz inhibitörleri |
| AP | Aksiyon potansiyeli |
| AV | Atriyovenriküler |
| °C | Santigrat |
| Ca ⁺⁺ | Kalsiyum |
| Cl ⁻ | Klor |
| CO ₂ | Karbondioksit |
| Dk | Dakika |
| EAD | Erken Ard Depolarizasyon |
| ED ₉₅ | %95 Efektif doz |
| EKG | Elektrokardiyogram |
| IK | Gecikmiş düzeltici potasyum kanal proteini |
| IKir | İçte düzeltici potasyum kanal proteini |
| IKr | Gecikmiş düzeltici hızlı potasyum kanal proteini |
| IKs | Gecikmiş düzeltici yavaş potasyum kanal proteini |
| IKto | Geçici dış potasyum kanal proteini |
| IKur | Gecikmiş düzeltici ultra hızlı potasyum kanal proteini |
| İM | İntramusküler |
| İV | İntravenöz |
| K ⁺ | Potasyum |
| KAH | Kalp atım hızı |
| Kg | Kilogram |
| MAC | Minimum alveolar konsantrasyon |
| Mcg | Mikrogram |
| Mg | Miligram |
| Ms | Milisaniye |
| mV | Milivolt |
| Na ⁺ | Sodyum |
| NMB | Nöromusküler bloker |

| | |
|------|--|
| OAB | Ortalama Arteriyel Kan Basıncı |
| PTC | Posttetanik sayım |
| QTc | Düzeltilmiş QT |
| QTd | QT Dispersiyonu |
| Sch | Süksinilkolin |
| Sn | Saniye |
| TdP | Torsades de Pointes |
| TİVA | Total intravenöz anestezi |
| TOF | Dörtlü uyarıya yanıt (Train of four stimulation) |
| UQTS | Uzun QT Sendromu |



TABLULAR DİZİNİ

| <u>TABLO</u> | <u>SAYFA NUMARASI</u> |
|--|------------------------------|
| 2.1 Kardiyak aksiyon potansiyel fazları | 5 |
| 2.2 Edinsel UQTS'ye yol açan faktörler ve ilaçlar | 11 |
| 4.1 Gruplara göre kalp hızı ortalamalarının karşılaştırılması | 29 |
| 4.2 Gruplara göre ortalama arter basıncının karşılaştırılması | 30 |
| 4.3 Gruplara göre Bazett QT ortalamalarının karşılaştırılması | 31 |
| 4.4 Gruplara göre pH ortalamalarının karşılaştırılması | 32 |
| 4.5 Gruplara göre oksijen saturasyonunun karşılaştırılması | 33 |
| 4.6 Gruplara göre pO ₂ ortalamalarının karşılaştırılması | 34 |
| 4.7 Gruplara göre pCO ₂ ortalamalarının karşılaştırılması | 35 |
| 4.8 Gruplara göre HCO ₃ ortalamalarının karşılaştırılması | 36 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>ŞEKİL</u> | <u>SAYFA NUMARASI</u> |
|---|-----------------------|
| 2.1 Kalbin uyarı-ileti sistemi ve aksiyon potansiyeli | 3 |
| 2.2 Elektrokardiyogramda ki dalga ve segmentler | 8 |
| 2.3 Sinir-kas kavşağı | 15 |
| 2.4 Asetilkolin Reseptörü | 16 |
| 2.5 Sugammadeksin moleküler yapısı | 22 |
| 3.1 İntravenöz ve intraarteriyel kanülasyon | 26 |
| 3.2 Anestezi uygulama aşaması | 27 |
| 3.3 Dijital EKG Kayıları | 28 |
| 4.1 Grupların kalp hızı ortalamalarının zamana göre değişimi | 30 |
| 4.2 Grupların ortalama arter basıncı ortalamalarının zamana göre değişimi | 31 |
| 4.3 Grupların Bazett QT ortalamalarının zaman göre değişimi | 32 |
| 4.4 Grupların pH ortalamalarının zamana göre değişimi | 33 |
| 4.5 Grupların oksijen saturasyonu ortalamalarının zamana göre değişimi | 34 |
| 4.6 Grupların parsiyel oksijen basıncı ortalamalarının zamana göre değişimi | 35 |
| 4.7 Grupların parsiyel karbondioksit basıncı ortalamalarının zamana göre | 36 |
| 4.8 Grupların bikarbonat ortalamalarının zamana göre değişimi | 37 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Genel anestezi; geçici bilinç kaybı, amnezi, analjezi, otonomik reflekslerin inhibisyonu ve iskelet kas gevşemesi gibi beş ana etki ile karakterizedir (1). Nöromüsküler bloker ajanlar; trakeal entübasyonu kolaylaştırmak, mekanik ventilasyonu sürdürmek ve cerrahi operasyon koşullarını elverişli hale getirmek için genel anestezi sırasında rutin olarak kullanılmaktadır (2). Özellikle rokuronyum bromür ve veküronyum bromür en sık kullanılan kas gevşetici ajanlardandır. Kas gevşeticilerle oluşturulmuş nöromusküler bloğun geri dönüşü ise en az kendisi kadar önem taşımaktadır. Hastanın hava yolunun kontrolünü geri kazanması ve bunu koruyabilmesi için geri döndürücü ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Öncelikli olarak postoperatif rekürizasyonu önlemek ve dolayısıyla solunumsal komplikasyonlara bağlı gelişen mortalite ve morbiditeyi azaltmak bu açıdan önemlidir. Nöromüsküler bloker ajanların etkisini ortadan kaldırmada en sık kullanılan farmakolojik ajan neostigmindir. Ancak neostigmin tek başına kullanıldığında birçok yan etkiye sebep olduğundan bu yan etkilerin oluşmasını önlemek amacıyla beraberinde atropin de kullanılmaktadır (3,4). Bir siklodekstrin analogu olan sugammadexin de nondepolarizan bloğu ortadan kaldırmakta hızlı ve güvenli bir ajan olduğu yapılan birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Günümüzde birçok ülkede yaygın olarak kullanılmaktadır (5). Rokuronyuma bağlı gelişen anaflaktik şok tablolarında yüksek doz uygulanan (400-500 miligram (mg)) sugammadexin hastayı anaflaktik şok tablosundan hızla çıkardığı ve hastanın tüm vital bulgularının kısa sürede stabil hale geldiğini gösteren yayınlar da mevcuttur (6).

Elektrokardiyogramda (EKG) QT intervali, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon periyodunun süresini ifade eder. QT aralığı, QRS kompleksinin başından T dalgasının sonuna kadar olan alanı kapsar ve aynı zamanda ventrikül kasının refrakter olduğu dönemdir. Kalp atım hızı (KAH) QT aralığını değiştirir; KAH artınca QT aralığı kısalır (7). Kalp hızına göre düzeltilmiş QT, QTc olarak adlandırılır. QT mesafesinde uzama, ventriküler fibrilasyon ve polimorfik ventriküler tasikardiyi içine alan ciddi ventriküler

aritmi riskini artırmaktadır (8,9). QT aralığını uzatan pek çok sebep mevcuttur ve bu sebeplerden en önemlisi hastanın kullandığı ilaçlardır (10). Derivasyonlar arasındaki en uzun düzeltilmiş QT (QTc) ile en kısa QTc'nin farkı olan QTc dispersiyonu (QTd); miyokardiyal repolarizasyonunun duyarlı, aritmi riskini göstermede ise özgül bir bulgusudur. QTc intervalinin uzaması iskemik kalp hastalıklarında ve hatta sağlıklı bireylerdeki ani ölümlerle ilişkili gösterilmiştir (11,12).

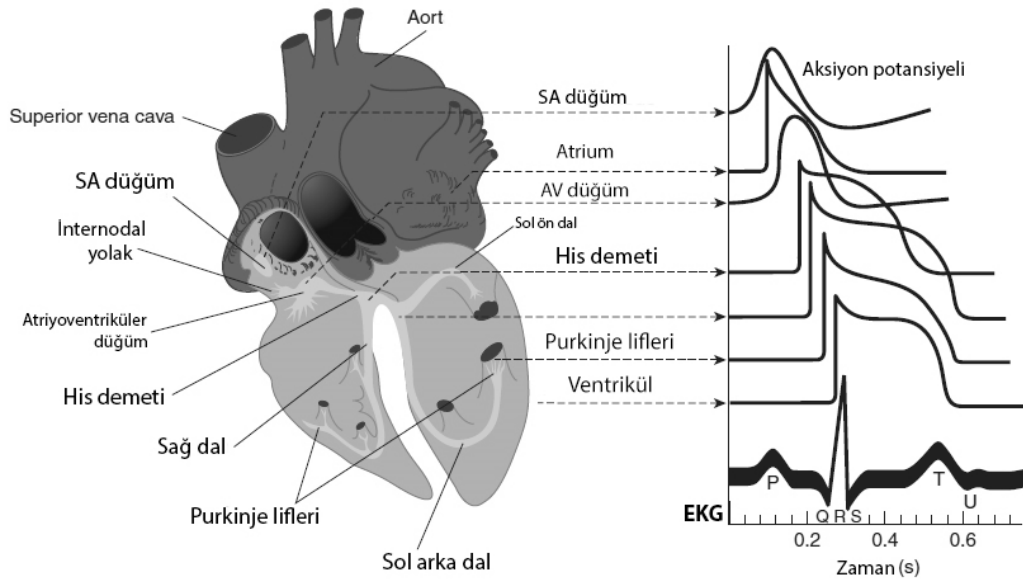
Çalışmamızda, sadece genel anestezinin etkilerini değerlendirebileceğimiz, cerrahi uyaranın olmadığı ve tavşanların kullanıldığı bir genel anestezi modeli oluşturup, bu model ile rokuronyum bromürün etkisini ortadan kaldırmakta kullanılan sugammadeksin düşük (4mg/kg), orta (16mg/kg) ve yüksek (32mg/kg) dozlarının QT süresi üzerine olan etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi

Kalp, miyokardın düzenli kasılmasını sağlamak için ritmik uyarılar üreten ve bu uyarıları hızla bütün kalbe ileten, özelleşmiş bir sistemle donatılmıştır. Bu sistem kusursuz olarak çalıştığı zaman atriyumlar, ventriküllerden yaklaşık 1/6 saniye önce kasılırlar. Bu fizyolojik durum sonucunda ventriküllerin kanı akciğerlere ve çevre dolaşıma pompalamadan önce daha fazla dolmasını sağlar. Sistemin bir başka önemli özelliği, ventriküllerin tüm bölgelerinin aynı anda kasılmasını sağlamasıdır ki bu da ventrikül boşluklarında yeterli basıncın oluşması için gereklidir (13,14).

Kalbin elektriksel uyarıları sinoatrial düğümünden başlar ve atriyumlara yayılarak atriyoventriküler (AV) düğümüne ulaştıktan sonra belirli bir gecikme yaşayarak AV düğümünden geçer. Geçen uyarılar His-purkinje lifleri ile ventriküllere yayılarak kas liflerini aktive eder. Kalp kası hücrelerinde, hücre zarının çeşitli iyonlara olan geçirgenliğinin değişmesi ile aksiyon potansiyeli (AP) oluşur. AP karakteristik olarak Şekil 2.1'de ki gibi bir eğri çizer (13-15).



Şekil 2.1 Kalbin uyarı-ileti sistemi ve aksiyon potansiyeli

2.2 Kardiyak aksiyon potansiyeli

Kardiyak transmembran potansiyel 5 fazdan oluşur. Faz 0 = hızlı depolarizasyon, faz 1 = erken-hızlı repolarizasyon, faz 2 = plato, faz 3 = son-hızlı repolarizasyon, faz 4= diastolik depolarizasyon veya istirahat potansiyelidir (Tablo 2.1) (16).

Tek bir kalp hücrenin istirahat membran potansiyeli yaklaşık -90 milivolt (mV)'dur. Stimülasyon ile meydana gelen AP'nin yayılması sonucunda kasılma olayı başlar. Depolarizasyon aniden başlar ve ani yükselme ile kendini gösterir. Depolarizasyondaki bu ani yükselişi membran potansiyeli başlangıç değerlerine dönmeden önce bir plato dönemi izler. Kalpte depolarizasyon 2 milisaniye (ms) kadar sürerken, plato fazı ve repolarizasyon 200 ms veya daha fazla sürmektedir. Bu nedenle repolarizasyon kasılma olayının yarısı bitmeden tamamlanamamaktadır (17).

Tablo 2.1 Kardiyak aksiyon potansiyel fazları (18)

| FAZ | İSİM | OLAY | HÜCRESEL İYON HAREKETİ |
|-----|---|---|--|
| 0 | Upstroke veya hızlı depolarizasyon | Sodyum (Na^+) kanallarının açılması ve Na^+ geçirgenliğindeki ani artış ile oluşan depolarizasyon | Na^+ içeri |
| 1 | Erken-hızlı repolarizasyon | Na^+ kanallarının kapanması ve Klor (Cl^-) iyonlarının hücre içine girmesi ile | Cl^- içeri |
| 2 | Plato | Yavaş ve uzun süreli açık kalan voltaj bağımlı Kalsiyum (Ca^{++}) kanallarının aktivasyonu | Ca^{++} içeri |
| 3 | Son-hızlı repolarizasyon | Ca^{++} kanallarının kapanıp, Potasyum (K^+)'nın iki değişik kanaldan hücre dışına çıkması | K^+ dışarı |
| 4 | Diastolik depolarizasyon veya istirahat potansiyeli | Spontan olarak depolarize olan hücrelerin içine yavaş Na^+ ve Ca^{++} sızması | K^+ dışarı Na^+ içeri Ca^{++} içeri |

Aksiyon potansiyelinin repolarizasyon dönemi, kinetiklerine ve hücre membranında bulunma yoğunluklarına göre değişen birçok tip K^+ kanalı tarafından kontrol edilir. İnsan miyokardiyumunda en az 20 farklı K^+ kanal proteini vardır. Fonksiyonlarına bağlı olarak geçici dış (IK_{to}), gecikmiş düzeltici (IK), içte düzeltici (rektifiye edici) (IK_{ir}) ve sızıntı kanalları olarak dörde ayrılır. Gecikmiş düzeltici kanal ise ultra hızlı (IK_{ur}), hızlı (IK_{r}) ve yavaş (IK_{s}) olmak üzere 3 farklı alt kanalın birleşimidir. Repolarizasyonun başlangıcında en büyük katkısı IK_{s} sağlamasına karşın, repolarizasyonun çoğuna katkıda bulunan K^+ kanalları IK_{ir} kanallarıdır (18-22).

Ventriküler miyokard; epikardiyal hücreler, endokardiyal hücreler ve orta miyokard hücreleri olmak üzere en az 3 farklı elektrofizyolojik yapıda hücre tipinden oluşmaktadır. Orta miyokard hücreleri histolojik olarak epikardiyal ve endokardiyal hücrelere benzemesine karşın, elektrofizyolojik ve farmakolojik olarak purkinje ve ventriküler hücreler arasında hibrid hücre şeklindedir. Ventrikül duvarının farklı lokalizasyonlarında miyokard hücre yoğunluğunun ve iyon kanallarının yoğunluğunun farklı olmasından dolayı miyokard hücrelerinin AP süresi de farklıdır. Faz-2 sırasında AP kalp içinde önemli derecede heterojenite gösterir. Orta miyokard hücrelerindeki AP süresi, epikard ve endokard hücrelere göre daha uzundur. Miyokardiyal hücrenin AP süresi QT aralığını belirler. İyon kanallarında olan doğumsal mutasyonlar veya edinsel olarak mutasyona yol açan ajanlar IKr ve IKs'yi azaltarak veya geç Ca^{++} ve Na^+ kanallarını artırarak intrinsik heterojeniteyi artırır (19, 21, 22).

Bunun sonucunda M hücrelerinin AP'sinde uzama meydana gelir, QT aralığı uzar ve repolarizasyonun transmural dağılımında dramatik bir artış olur. Reentry oluşumuna hassas pencere (vulnerable peryod) meydana gelir. Repolarizasyon akımındaki azalma ayrıca miyokard ve purkinje hücrelerinde tetiklenmiş aktiviteye bağlı erken ard depolarizasyon (EAD) oluşumuna neden olur. Bazen aşırı bir şekilde, bazen de erken depolarizasyonu tetikleyen EAD'ler genellikle AP'nin 3. Fazındaki gecikmelerdir. EAD'ler ya tetik mekanizmaları ile ya da ventrikül içinde ektopik depolarizasyon oluşturma yetenekleri ile Torsades de Pointes (TdP) aritmilerine neden olmaktadır (23-27).

Ventriküler repolarizasyonun dağılması (dispersiyon), uyarılabilirliğin homojen olmayan bir şekilde geri kazanımı veya ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Genellikle kalpten elde edilen birçok repolarizasyon ölçümü arasındaki fark olarak ifade edilir. Bu elektrofizyolojik ölçümün klinik önemi, deneysel çalışmalarda ventriküler reentry aritmilerinin miyokard repolarizasyonu dağılımının artması ile kolaylaştırıldığının gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. Miyokardın transmural

aksındaki repolarizasyon dağılımının özellikle kazanılmış veya doğumsal Uzun QT sendromu (UQTS) ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (23,25,28,29).

2.3 Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG), kalpten kaynaklanan elektriksel potansiyellerin iletim sırasında çevre dokulara yayılmasından yararlanılarak vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. Yaygın olarak kullanılan 12 derivasyonlu EKG'de frontal düzlemde kayıt alan 6 adet ekstremita ve horizontal düzlemde kayıt alan 6 adet göğüs (prekordiyal) derivasyonu mevcuttur. Ekstremita derivasyonları iki ekstremita arası potansiyellerinin farkını kaydeden 3 adet bipolar (I, II, III) ve üç adet unipolar (aVR, aVL, aVF) derivasyondan oluşur (30).

EKG'deki başlıca dalga ve segmentler şunlardır (Şekil 2.2):

P Dalgası: Atriyumların depolarizasyonu ile oluşur. Başlangıç bölümü sağ atriyum depolarizasyonunu ve ikinci kısmı sol atriyum depolarizasyonunu gösterir. Yüksekliği 2,5 mm'yi genişliği 0.11 saniyeyi geçmez (31-33).

PR Aralığı: P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan aralıktır. Sinoatriyal düğümden çıkan uyarının ventriküler purkinje liflerine iletilmesine kadar geçen süreyi gösterir. Normal erişkinde 0.12-0.20 saniyedir (31-33).

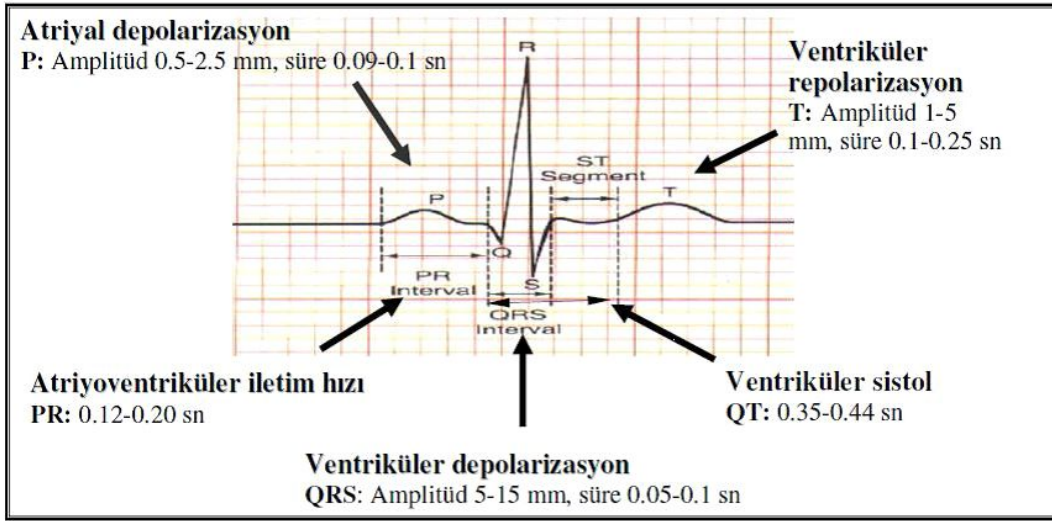
QRS Kompleksi: Ventriküler depolarizasyonu gösterir. İlk negatif dalga Q, ilk pozitif dalga R, 2. negatif dalga S ve 2. pozitif dalga R' olarak adlandırılır. Normal erişkinde < 0.12 saniyedir (31-33).

T Dalgası: Ventriküllerin repolarizasyonunu gösterir. Normal bir EKG'de T dalgasının genişliği 0.15 saniye, voltajı ise 0,2-0,3 mV arasındadır (31-33).

ST Segmenti: QRS kompleksinin bitiminden T dalgasının başlangıcına kadar olan bölümdür. AP'nin plato fazına uyar. Normalde ekstremite derivasyonlarında izoelektrik çizgiden 0,5-1 mm'den fazla sapma göstermez (31-33).

QT Aralığı: QRS kompleksinin başlangıcından T dalgası sonunu kadar olan aralıktır. Ventriküllerin elektriksel sistolünü gösterir. Yaş, cins ve kalp hızına göre değişiklikler gösterir. Normal süresi 0.35-0.44 saniyedir (31-33).

U Dalgası: T dalgasından sonra görülür. Amplitüdü 1 mm'yi nadiren geçer. Ventrikül kasındaki ardpotansiyeller ya da purkinje liflerinin repolarizasyonunu gösterir. V3 derivasyonunda en belirgindir (31-33).



Şekil 2.2 Elektrokardiyogramda ki dalga ve segmentler

2.4 QT aralığı, QT dispersiyonu ve QTc

QT aralığı, ventrikül miyokardının depolarizasyon ve repolarizasyonunun toplam süresini yansıtır. Her derivasyonda lokalizasyona uyan ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat toplam süresini verir; kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının artması QT

aralığında kısalmaya neden olurken, hızın azalması QT aralığının uzamasına yol açar. Bu nedenle, QT süresinin değerlendirilmesinde KAH göz önüne alınmalıdır. Çeşitli formüllerle QT aralığı kalp hızına göre düzeltilir. Düzeltilmiş QT (corrected QT = QTc) kalp hızı dikkate alınarak ve bazı formüllerde ortalama kalp hızı 60/dakika (Dk)'ya göre düzeltilmiş QT değeridir. Düzeltme için pek çok formül kullanılmaktaysa da, 1918 yılında tanımlanan "Bazette" formülü halen en sık kullanılan hesaplama yöntemidir (34-36).

Bazette Formülü: $QTc = QT \times \sqrt{RR}$.

İlaç tedavisi almayan ve genetik olarak tespit edilmiş UQTS'lu hastaların büyük bir kısmında QTc 440 ms'nin üstündedir. Bu QTc değerleri temel olarak alındığında herhangi bir ilaç tedavisi almayan olgularda 420 ms'nin altındaki değerler normal, 420-440 ms arasındaki değerler sınırda, 440 ms üzerindeki değerler ise yüksek olarak değerlendirilir (13,18,36).

Doğumsal ve edinsel olmak üzere iki ayrı tipte görülebilen UQTS, EKG'de anormal uzun QT aralığı ile tanımlanan, ani kardiyak ölüm ya da senkopla birlikte gözlenen, özellikle polimorfik ventriküler taşikardi niteliğinde, yüksek ölüm oranına sahip olan TdP türü aritmilerle sonuçlanabilen, idiyopatik, iyatrojenik (ilaçlar ve metabolik bozukluklar) ya da doğumsal nedenlerle ortaya çıkan kardiyak repolarizasyon bozukluğudur (18,37).

QT uzaması yaştan bağımsız bir ani ölüm risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu ilişki iskemik kalp hastalıklarında yoğun olarak çalışılmıştır ve mortalitede 2-5 kat artış saptanmıştır. UQTS yüksek ventriküler fibrilasyon riski ile birlikte ve kinidin gibi QT süresini uzatan ilaçların kullanılması ani ölüme (aritmiye bağlı) neden olabilmektedir (21,38).

2.4.1 Doğumsal Uzun QT Sendromu

Doğumsal UQTS 4 formda görülürler:

1) Kardio-oditori Sendrom: 1953 yılında Jerwell ve Lange Nielsen tarafından tanımlanan Kardio-oditori sendromu, 4 ile 15 yaş arası çocuklarda

sık görülen, otozomal resesif geçişli, Uzun QT, sağırılık, senkop ve ani kardiyak ölümlerle karakterize bir sendromdur (18,39).

2) Romano-Ward Sendromu: Romano ve arkadaşları ile Ward tarafından tanımlanan bu form da sağırılığın eşlik etmediği, otozomal dominant geçişli benzer bir sendromdur (18,39).

3) Ailesel ventriküler taşikardi: Von Bernuth ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçişlidir. İstirahat halinde normal olan QT aralığı egzersiz ile uzamaktadır. QT aralığının uzaması hastadan hastaya hatta aynı hastada değişik derecelerde olmaktadır (18,39,40).

4) Sporadik form: Aile öyküsünün olmadığı, spontan mutasyonların QT aralığında uzamaya yol açtığı sporadik varyasyonlar bildirilmiştir. Yukardaki 3 tip ile benzer özellikler göstermektedir (40).

2.4.2 Edinsel Uzun QT Sendromu

Edinsel UQTS'nun en sık görülen sebebi çeşitli ilaçların kullanılmasıdır. Genel inaniş ilaçların gecikmiş IKr kanallarının yavaş komponentini bloke etmesidir. Edinsel UQTS'nun İkinci sırada nedeni ise elektrolit bozukluklarıdır. Edinsel UQTS'ye yol açan faktörler ve ilaçlar Tablo 2.2'de verilmiştir (18,21,41).

Tablo 2.2 Edinsel UQTS'ye yol açan faktörler ve ilaçlar (26)

| | |
|--------------------------------|--|
| Kardiyak bozukluklar | Miyokard iskemisi, akut kardit, akut kor pulmonale, kardiyomyopatiler, mitral valv prolapsusu, sinüs bradikardisi, AV blok |
| Isı ve elektrolit bozuklukları | Hipotermi, hipopotasemi, hipokalsemi, hipomagnezemi |
| Nörolojik bozukluklar | Kafa travması, SVO, nöroşirürjik işlemler, sempatik sinir sistemi uyarılması, radikal boyun diseksiyonu |
| Endokrin-metabolik bozukluklar | DM, feokromasitoma, adrenal yetmezlik, tiroid hastalıkları |
| Anestezik ilaçlar | Halotan, enfluran, sevofluran, süksinilkolin |
| Antiarritmik ilaçlar | Sınıf Ia Kinidin, prokainamid, disopramid Sınıf Ib Lidokain Sınıf II Beta blokerler Sınıf III Bretilyum, amiodaron Sınıf IV Prenylamin |
| Antibiyotikler | Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetopim, kinin, klorakin, flukanazol, sulfometaksazol, levofloksasin, amantadin, ketakanazol, |
| Antiviral ilaçlar | Foskarnet |
| Antineoplastikler | Tamoksifen, arsenik trioksit |
| Antimigren ilaçlar | Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan |
| Antihipertansifler | İsradipin, mikardipin |
| Antihistaminikler | Terfenadin, astemizol |
| Antidepresanlar | Desipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, sertralin |
| Nöroleptikler | Klorpromazin, haloperidol, droperidol, timozid, risperidon, |
| Kolinerjikler | Sisaprid |
| Diğer ilaçlar | Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktrotid, amrinon, milrinon |

2.4.3 Uzun QT Sendromlarının Patogenezi

UQTS'nda temel bozukluk tam olarak bilinmemekle beraber pek çok doğumsal ve edinsel faktörün QT aralığı uzamasına neden olduğu ileri sürülmektedir. Her iki formda da kardiyomyozid membranındaki iyon kanallarının disfonksiyonu gösterilmiştir. İyon kanallarındaki disfonksiyon, doğumsal UQTS'de kanal proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyona bağlı gelişirken, edinsel formda ilaçların bu kanalları bloke etmesine bağlı olarak gelişmektedir (18). Bir diğer görüş, otonom sinir sistemindeki dengesizliğe bağlı olarak kalpteki asimetrik adrenerjik stimulusun QT aralığında uzamaya yol açmasıdır. Sempatik tonustaki dengesizlik sonucunda ventriküllerin repolarizasyonu uzamakta, bu da QT aralığının uzamasına neden olarak kalbi disritmilere duyarlı kılmaktadır (18,42).

2.4.4 Uzun QT Sendromu'nun Prognoz ve Tedavisi

UQTS erken yaşlardaki ölümlerin en önemli sebeplerinden biridir. Tanı konar konmaz tedaviye başlanmasının önemi büyüktür. Tedavi görmeyen hastalarda prognoz kötü olup, mortalite oranı % 71'e kadar çıkmakta, tedavi gören hastalarda ise bu oran % 6'lara düşmektedir (37). Perioperatif dönemde oluşabilecek aritmilere bağlı mortalite göz önüne alınarak, UQTS'li olgulara preoperatif dönemde uygun tedavi planlanmalıdır. Tedavinin temel prensibi altta yatan primer sebebin ortadan kaldırılması olmalıdır. Öncelikli olarak aritmojenik potansiyeli olabilecek ilaçlar kesilmelidir. Hipopotasemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir. Aritmi gözlenen hastalarda doğumsal UQTS'de olduğu gibi tedavi planı uygulanmaktadır. Preoperatif dönemde kardiyak hastalığı olanlar, diabetes mellituslu hastalar, antiaritmik veya psikotropik ilaçlar gibi QT'yi uzatma potansiyeline sahip ilaç alan hastalar ve elektrolit bozukluğu bilinen hastalar edinsel UQTS adayı olarak kabul edilmeli ve EKG'de QTc değerlendirilmelidir (18,39,43).

Adrenalin kalp hızını artırması sebebiyle EKG'de QT aralığını kısaltır ancak Konjenital UQTS'lu hastalarda paradoksal olarak QT aralığını uzattığı görülmüştür (44).

2.5 Anestezi ve Uzun QT Sendromu

Edinsel UQTS nedenleri arasında ilk sırada ilaçlar yer almaktadır. Klinik kullanımda olan pek çok ilacın QT intervalini uzattığı bilinmektedir ve giderek QT intervalini uzattığı raporlanan ilaç sayısı artmaktadır (43). Anestezi pratiğinde kullanmakta olduğumuz ajanların pek çoğu QT intervalini etkilemektedir. QT intervalinin anormal uzun olduğu hastalarda genel anestezi altında hayatı tehdit eden aritmiler ve ani ölümlerle karşılaşıldığı bildirilmiştir (45-49). Bu nedenle son yıllarda anestezi ajanlarının QT intervaline etkilerini araştıran birçok araştırma yapılmıştır (50-53). Bu konuda ilk çalışmalar miyokardı katekolaminlere karşı hassaslaştırarak proaritmijenik etkili olduğu bilinen halotan ile yapılmış ve çalışmaların çoğunda halotanın QT ve QTc'yi uzattığı gösterilmiştir (54-56). Michaloudis ve ark. (48,57) ile Gürkan ve ark. (58) premedikasyon yapılan ve yapılmayan çocuklarda izofluran ile halotanın QT ve QTc üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmaların sonucunda halotanın QT'yi kısalttığını ileri sürmüşlerdir. Sevofluran, izofluran, enfluran ve desfluranın QT intervalini uzattığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (54,57,59). Güler ve ark. (60) halotan ve sevofluranı karşılaştırdıklarında ise her iki ajanın da QT intervalini etkilemediğini ancak, QTd'nu uzattıklarını göstermişlerdir. Karagöz ve ark. (50) ise yaptıkları çalışma sonrası halotan, izofluran ve sevofluranın QTc'yi uzatmadığını tespit etmişlerdir.

İntravenöz (İV) anestezi ajanlarıyla ilgili yapılan çalışmalarda, etomidatın QT intervali üzerine belirgin etkisi bulunmamıştır (45). Ketaminin semptomimetik etkisini nedeniyle fareler üzerinde yapılan bir çalışmada QT intervalini uzattığı gösterilmiştir (45). Midazolamın sağlıklı yetişkinlerde QTc üzerinde tek başına belirgin bir etkisi olmadığı ileri sürülmüştür (18). Tiyopental ile anestezi indüksiyonunun QT intervalini uzattığını belirten yayınların yanı sıra uzatmadığını savunanlar da mevcuttur (61,62). Kies ve ark. (63) yaptıkları bir çalışmada tiyopentalin normal kişilerde QT aralığını uzattığını, ancak repolarizasyonun transmural dispersiyonunu azaltarak TdP'nin spontan gelişimini önlediğini ileri sürmüşlerdir. Mc Conachie ve ark.

(64) indüksiyonda tiyopental ve propofölü kıyasladıkları çalışmalarında her iki ajanın da QT intervalini uzattığını, ancak uzamanın tiyopental kullanılanlarda daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Kleinsasser ve ark. (53) sevofluranın yol açtığı QTc interval uzamasının propofole geçilmesinden 15 dk sonra bazal QTc değerine geri döndüğünü belirtmişlerdir. Bir diğer yayında sevofluran QT ve QTc intervalini anlamlı olarak uzatırken, propofol QT intervalini kısaltmış ve QTc'yi etkilememiştir (65).

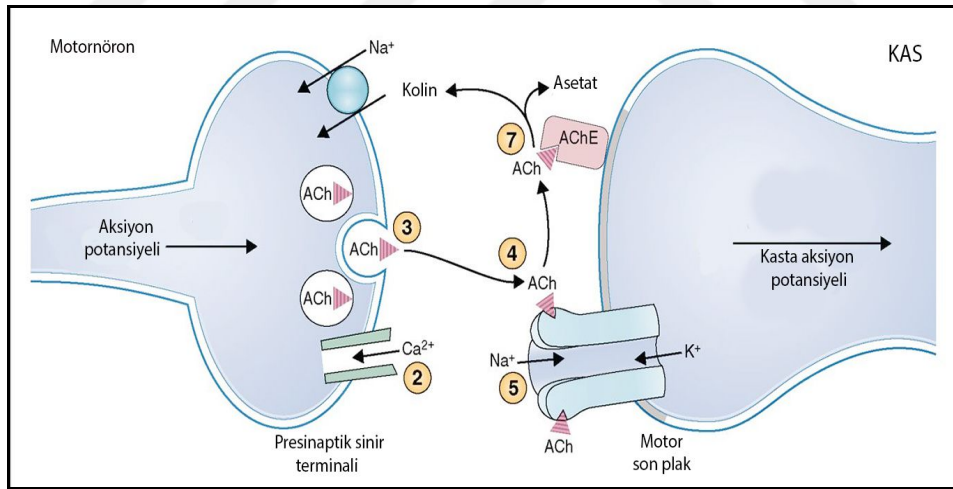
Nöromusküler bloker (NMB) ajanlar arasında süksinilkolinin (Sch) QTc intervalini en belirgin uzatan ajan olduğu yayınlanmıştır. Sch ve pankuronyum ile yapılan çalışmalarda UQTS olan hastalarda bu iki ajanın kullanımı ile ilgili olumsuz vakalar ve hatta ventriküler fibrilasyona yol açtığı vakalar bildirilmiştir. Otonom sinir sistemini daha az etkilemesi nedeniyle UQTS olan hastalarda vekuronyum kullanımı daha güvenli bulunmuştur. Vekuronyum sempatik stimülasyona yol açmaması nedeniyle QTc intervalinde uzamaya neden olmamakta, hatta kısaltmaktadır. Sch'in parasempatik ve sempatik gangliyonları stimüle etmesine bağlı kardiyak innervasyon bozukluğu sonucu QT intervalini uzattığı ileri sürülmüştür (61,62). Atrakuryum ve sisatrakuryum ile ilgili yeterli çalışma olmamasına karşın teorik olarak iyi hemodinamik stabilite sağlamaları nedeniyle UQTS'si olanlarda tercih edilebilmektedir (18,45,52). Nöromusküler blok antagonistlerinden neostigmin, edrofonyum ve antikolinergik ajanlardan atropin ve glikopirolatin da QT intervalini uzattığı bildirilmiştir (45).

Yüksek dozda kullanılan narkotik anesteziğin QTc intervalini uzattıkları bilinmektedir. Sufentanil, fentanil ve opioidlerin QTc'yi belirgin uzattığını gösteren deneysel laboratuvar çalışmaları mevcuttur (62). UQTS olan hastalarda yüksek doz narkotik anesteziğin kullanılması additif etkiye yol açarak yan etkilere neden olabilirler. Remifentanilin ise intraoperatif QT intervalinde istatistiksel olarak anlamlı bir uzamaya yol açmadığı, ancak postoperatif QT intervalinde uzama yaptığı belirtilmiştir (66).

2.6 Nöromusküler İletinin Fizyolojisi

İskelet kas lifleri, spinal kordun ön boynuzunun büyük motor nöronlarından başlayan büyük myelinli sinir lifleri tarafından inerve edilir. Her sinir lifi normalde birçok kez dallanarak iskelet kas liflerini uyarır. Sinir ucu, kas lifiyle, sinir-kas kavşağı denen bağlantıyı yapar. Sinir-kas kavşağı presinaptik (sinir lifi membranı) ve postsinaptik (kas lifi membranı) olmak üzere iki membran ve aralarında asetilkolinin (ACh) serbestleştiği sinaps (kavşak) aralığından oluşur (67-71).

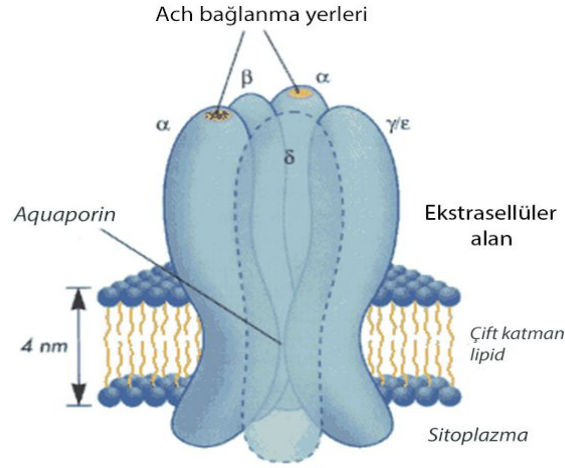
Asetilkolin sinir lifi son ucunda sitozolde sentezlenen, kas kavşağında iletici moleküldür. Sinir uçlarındaki veziküllerde biriktirilir. ACh salınımı için sinir ucuna Ca^{++} girişi gerekmektedir. Ca^{++} girişi, bazı terminal sinir hücre proteinlerinin aktive olmasına neden olur. Böylelikle veziküller, terminal membran ile birleşir ve ACh salınır (67,68,72).



Şekil 2.3 Sinir-kas kavşağı

Sinir kas kavşağında post-sinaptik membranda bulunan ACh reseptörleri iki alfa (α), birer adet beta (β), delta (δ) ve epsilon (ϵ) tipinde olan beş protein alt ünitesinden oluşur. Bunlar asıl Na^+ kanalları olup, ACh ve kas gevşeticiler bu kanalın membran dışındaki ucuna; α tipindeki iki proteine

bağlanırlar. Ach buraya bağlandıktan sonra diğer β , δ ve ϵ alt birimleri dönerek kanalın açılmasını sağlarlar. Na^+ ve Ca^{++} kanaldan içeri girerken K^+ dışarı çıkar (71). Böylece depolarizasyon meydana gelir. Oluşan bu elektriksel aktivite (depolarizasyon), kas membranı ve T-tübül sistemi boyunca yayılır, Na^+ kanallarını açar ve sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salgılatır. Hücre içi Ca^{++} , kontraktıl proteinlerden aktin ve miyozinin etkileşmelerini sağlar. Kas lifi boyunca yayılan bu elektriksel aktiviteyle mekanik kasılma meydana gelir (68,73,74).



Şekil 2.4 Asetilkolin Reseptörü

Ach'nin etki ettiği presinaptik membran üzerinde reseptörler mevcuttur. Ach bu presinaptik reseptörlere etki ederek depo halde olan Ach'nin mobilizasyonu artırır ve kendi salınımını kolaylaştırır. AP üretimi kesildiğinde, kas membranındaki Na^+ kanalları kapanır. Sarkoplazmik retikulumda yeniden Ca^{++} birikir ve kas hücresi gevşer (75).

2.7 Nöromusküler Bloke Edici İlaçlar

Nöromusküler bileşkede işleyişi önleyen ve kas kasılmasını engelleyerek paralizi veya pareziye neden olan ilaçlara 'nöromusküler blokerler' adı verilir. Bu ilaçların anestezide kullanımı ile daha kolay ve daha

az travmatik entübasyon yanında, cerrahi girişim için yeterli kas gevşemesi sağlanmaktadır (22). Bu sayede cerrahi için uygun çalışma alanı yaratılarak, cerrahi girişimin daha güvenli, rahat ve kısa zamanda yapılması sağlanır. Hastada kanama azalır ve cerrahi travma süresi kısalmır.

2.8 Nöromüsküler Blokaj Tipleri

Günümüzde klinik anesteziye kullanılan kas gevşeticiler, depolarizanlar ve nondepolarizanlar olarak iki grupta toplanabilir.

2.8.1 Depolarizan Kas Gevşeticiler

Depolarizan kas gevşeticiler kavşaktaki etkileri bakımından Ach'a benzerler. Son plakta kolinerjik reseptörleri etkilerler ve sonucunda depolarizasyon meydana gelir. Depolarizan kas gevşeticilerin oluşturduğu etki; bir impuls sonucu oluşan birkaç milisaniyelik depolarizasyona göre daha uzun sürer. Bunun sonucu olarak motor son plakta desensitizasyon gelişir ve Ach molekülü etki edemeyeceği için persistan depolarizasyon ve blokaj olur (76,77).

Depolarizan kas gevşeticiler Ach'dan farklı olarak asetilkolinesteraz tarafından hidroliz edilmezler ve konsantrasyonları azalmadığından uzamış bir depolarizasyon oluştururlar. Kavşaktaki Na⁺ kanallarının alt kapılarının açılması zamanla sınırlı olduğundan, motor son plağın sürekli depolarizasyonu kas gevşemesine neden olur. Başlangıçtaki uyarı ve açılma sonrasında bu Na⁺ kanalları kapanır ve son-plak repolarize oluncaya kadar yeniden açılmaz. Depolarizan kas gevşeticisi Ach reseptörüne bağlanmaya devam ettiği sürece son-plak repolarize olamaz; buna faz 1 blok denir. Bir müddet sonra, uzayan son-plak depolarizasyonu Ach reseptörlerinde iyonik ve konformasyonel değişikliklere yol açabilir ve bu değişiklikler klinik olarak nondepolarizan kas gevşeticilerinkine benzer bir faz 2 blok gelişmesi ile sonuçlanır (76-79).

Günümüzde depolarizan bloker olarak kullanılan tek ilaç Sch'dir (80). Sch, diasetilkolin veya suksametonyum olarak da adlandırılır ve birleşik iki

Ach molekülünden oluşur. Halen kullanılan nöromüsküler bloker ajanlardan etkisi en çabuk başlayan ve etkisi en kısa sürendir (81). Sch, hızlı etki başlangıcı ve spontan olarak nöromüsküler bloğun geriye dönüşü ile ideal bir ajandır (72,82,83). Bu nedenle özellikle tok hasta veya obstetrik hasta gibi trakeal entübasyonun hızlı gerçekleştirilmesi gereken durumlarda Sch tercih edilir. Bununla birlikte en uygun entübasyon şartlarını sağladığı ve etkisi hızlı geri döndüğü için anatomik nedenlerle zor entübasyon düşünülen olgularda da endikedir. Trakeal entübasyon için gereken doz 1,0-1,5 mg/kg'dır. Bu doz aralığında yaklaşık 60 saniye (sn) boyunca nöromüsküler stimülasyona yanıtta tam baskılanma oluşturur. Sch plazmada bulunan kolinesteraz ile metabolize olur (81).

2.8.2 Non-Depolarizan Kas Gevşeticiler

Nondepolarizan kas gevşeticiler, Ach'in kompetitif antagonistidirler. Kolinerjik reseptörlerin alfa alt ünitesi için Ach ile yarışmaya girip, Ach reseptörünün 2 alfa alt birimine bağlandıkları zaman reseptörde yapısal değişikliğe neden olmazlar ve ortadaki iyon kanalı da açılmaz. Sonuç olarak depolarizasyon gerçekleşemediği için bu bloğa nondepolarizan nöromüsküler blok denmektedir (84,85).

Nondepolarizan ajan ile Ach arasındaki yarışma, her ikisinin konsantrasyon ve reseptör afinitelerine bağlıdır. Sinaptik aralıkta ilaç konsantrasyonu arttıkça reseptörlerin çoğu işgal edilir, blok derinleşir. Bloğun ortadan kalkması; kavşaktaki ilaç miktarının azalması, Ach konsantrasyonunun artması ile gerçekleşir. Ach'i parçalayan asetilkolinesteraz enzimini inhibe eden ilaçlar (neostigmin) kullanılarak, kavşaktaki Ach miktarı artırılarak, Ach'nin kas gevşeticilere rağmen reseptörlere ulaşabilecek gücü elde edecek konsantrasyonlara ulaşması sağlanır (86,87). Ayrıca nondepolarizan ilaçlar; motor sinir ucunda bulunan presinaptik reseptörleri de bloke ederek, Ach salınımını azaltarak uyarının iletimine engel olmaktadır (87).

Nondepolarizan nöromüsküler bloker ajanlar yapılarında bulunan kuarterner amonyum grupları nedeniyle iyonize ve hidrofiliktirler. Lipid çözünürlükleri azdır. Bundan dolayı kan beyin bariyerini geçemedikleri için merkezi sinir sistemine etki edemezler. Renal tübül epitelini geçemezler, renal tübüler absorpsiyonları minimaldir. Gastrointestinal epiteli geçemezler, oral kullanımı etkisizdir ve plesentayı geçemedikleri için de maternal kullanımı fetüsü etkilemez. Yüksek derecede iyonize olabilmeleri, ilacın büyük oranda renal ve hepatic eliminasyonuna yardım eder ve ilacın renal absorpsiyonunu engeller (84).

Etki sürelerine göre üç gruba ayrılırlar;

- 1) **Kısa etkili:** Mivakuryum klorür, rapaküronyum bromid
- 2) **Orta etkili:** Rokuronyum bromür, atraküryum besilat, veküronyum bromür, cisatranküryum
- 3) **Uzun etkili:** Panküronyum bromür, metakürin, d-tubokürarin klorür gallamin triiyodur, doksaküryum, piperküronyum bromür (88,89)

Rokuronyum bromür, monokuarterner aminosteroid yapısında, nondepolarizan kas gevşeticidir. Etkinliğini koruyabilmesi için 2-8 °C'de stabil solüsyon olarak saklanmalıdır. Rokuronyumun, ED₉₅ dozu; 0,3 mg/kg'dır (86,89).

Rokuronyum klinik dozlarda Ach ile antagonist olarak yarışarak etki gösterir. Kas membranında bir stabilizasyon göstermekte ve iskelet kasında AP oluşmasını engellemektedir (90-92).

Gevşeme, öncelikle iyi perfüze olan kaslarda oluşur ve diafragmada son bulur. Larinksin adduktor kasları, "adductor pollicis" kasından daha önce etkilenir. Rokuronyum aktivitesi agonist/antagonist dengesinin Ach lehine dönmesi ile son bulur. Rokuronyumun etkisi antikolinesterazlarla kaldırılabilir (90,91).

Rokuronyum hiç metabolize olmaz. Büyük bir kısmı karaciğerden, bir miktarı da böbreklerden elimine edilir. Etki süresi renal hastalıklarda çok etkilenmezken, karaciğer yetmezliği ve hamilelikte biraz uzar. Aktif metabolitleri yoktur. Bu nedenle uzun süreli infüzyonlar için tercih edilirler. Deneysel çalışmalarda ağırlıklı olarak safra ile atıldığı gösterilmiştir (93).

Değişik anestezi tekniklerinde rokuronyumun farmakokinetiği farklılık gösterir. Entübasyonda 0.6 mg/kg rokuronyum kullanılarak TİVA (Total İntravenöz Anestezi) ile volatil anestezi verilen gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında farmakokinetik açıdan herhangi bir fark görülmediği, 12 saatlik idrarda çıkan rokuronyum miktarının verilen dozun %16'sı olduğu tespit edilmiştir. Bu da rokuronyumun farmakokinetiğinin anestezi tekniğinden etkilenmediğini göstermektedir (94-96).

Yaşın ilerlemesi ile vücut sıvısındaki azalma (özellikle ekstraselüler hacim azalması) ve fonksiyonel organların yetersizliği sonucu ilacın eliminasyonu yaş artıkça azalır (81,88). Neonatal ve infantlarda dağılım hacmi artar ve plazma klirensi azalır, bunun sonucu ilacın yarılanma ömrü uzar. Çocuklarda dağılım hacmi artmaz ama klirens artar, ilacın yarı ömrü kısalır ve vücutta kalış süresi azalır (96,97).

Kas gevşeticilerin kardiyovasküler etkileri muskarinik reseptör blokajı, gangliyon blokajı, noradrenalin salgısının artışı ve geri alınımının bloke edilmesi veya histamin salgılanması ile gerçekleşir (94,98-100). Panküronyumda A-halkasına bağlı Ach'e benzer kısmın vagolitik etkiden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Rokuronyumda bu bölge modifiye edilmiştir ve bu nedenle bu ajanın kardiyovasküler etkileri minimal veya yok sayılır (99,100). Klinik dozlarda rokuronyumun iskelet kasındaki nikotinik reseptörler dışında diğer reseptörlere etkisi yoktur (94,99,100).

Rokuronyum ile 0.6mg/kg dozda 60-90 saniyede iyi bir entübasyon durumu elde edilebilir (89). Gangliyon bloğu ve histamin salınımına yol açmadığından kan basıncında düşmeye neden olmaz (101). İnhalasyon anestezikleri ile beraber kullanıldığında IV anesteziklere kıyasla başlangıç

etki zamanı daha hızlı ve etki süresinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. İntraoküler ve intrakranyal basınç üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur (89,97,100,102).

ED₉₅ dozu 0.3-0.4 mg/kg'dır. Dozu arttırıldığında etki başlangıç süresi hızlanır, ancak etki süresi doza bağımlı olarak uzar. Çocuklarda 0,6 mg/kg, erişkinlerde 0,6-1 mg/kg doz uygulaması 60-90 saniye içinde klinik olarak kabul edilebilir entübasyon koşulları sağlar. Bu özelliği ile Sch'e bir alternatif olarak kullanılmaktadır. Rokuronyum, Sch'in oluşturduğu fasikülasyonların önlenmesi için entübasyon dozunun %10-%15'i (0,1 mg/kg) Sch uygulanmasından önce verilir. Bolus uygulanmasının yanında infüzyon (5-12 mikrogram/kg/dk) şeklinde de uygulanabilir (89,103-105).

2.9 Kas Gevşeticilerin Etkilerinin Geri Çevrilmesi

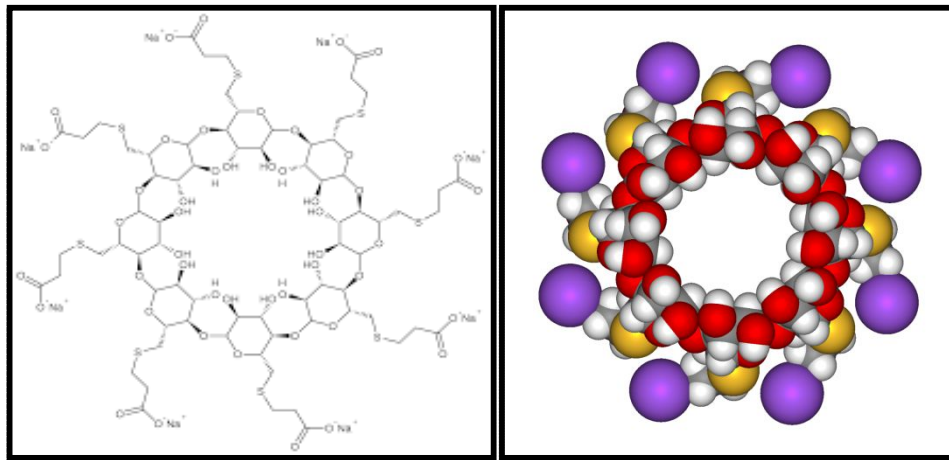
Rokuronyum ve veküronyum gibi nondepolarizan NMB ajanların etkilerinin ortadan kaldırılmasında, geleneksel olarak asetilkolinesteraz inhibitörleri (AchEİ) kullanılmaktadır (106). Ancak bu ajanlar, derin nöromusküler bloğu etkisinin kaldırılmasında yetersiz kalabilirler (107,108). AchEİ, Ach'nin enzimatik yıkımını baskılar. Böylece miktarı artan Ach, nikotik reseptörler üzerindeki bağlanma alanlarında, NMB ajanlarla yer değiştirir. Eğer NMB ajan konsantrasyonu çok fazlaysa, Ach konsantrasyonundaki artış, NMB ajanla yer değiştirmeye yetmez ve nöromusküler bloğu yeteri kadar geri çeviremez (109).

Neostigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri, indirek yolla etki mekanizmasına sahiptir. Bu sebeple bu ajanlar, nöromusküler bloğu, eğer hastaya kısmi düzeyde geri dönüş varken verilirse tamamen etkisini geri çevirebilir (110,111). Neostigmin ve edrofonyum gibi kolinesteraz inhibitörleri, bradikardi, hipotansiyon, salivasyon ve bronkokonstrüksiyon gibi kolinerjik yan etkilerle de ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada, neostigmin sonrası hastaların %50'sinde kardiyovasküler kolinerjik yan etkiler izlenmiştir (112). Bu kolinerjik yan etkileri azaltmak için, kolinesteraz inhibitörlerine, atropin ya da glikopirolat gibi muskarinik antagonistler eklenmektedir, ancak bu ajanların da taşikardi, sedasyon gibi kendilerine özgü yan etkileri vardır (113,114).

2.9.1 Sugammadeks (Bridion®)

Sugammadeks anestezi uygulamasına dahil olan son yıllardaki en heyecan verici ilaçlardan biridir. Hızlı anestezi indüksiyonu ve rezidüel paralizinin tam olarak ortadan kalkması amacı için rokuronyum-sugammadeks kombinasyonu Sch'in yerini alabilir (115). Sugammadeks, NMB ilaçlara selektif olarak bağlanarak etki gösteren ilk ilaçtır. Yapısında gamma-klordextrin bulunur. Sugammadeks adı 'sugar' ve 'gamma-klordekstrin' kelimelerinden türetilmiştir ¹¹⁶.

Sugammadeks, eşsiz üç boyutlu modifiye gamma-siklodekstrin yapıda (gamma-siklodekstrin ve sekiz glukoz molekülünden oluşan üç boyutlu yapıları içi boş huniye benzer) nöromusküler geri döndürücü ajanların ilk üyesidir (116). Molekül ağırlığı 2178 g/mol^{-1} ve kimyasal formülü $\text{C}_{72}\text{H}_{104}\text{Na}_8\text{O}_{48}\text{S}_8$ 'dir (117). Gamma-siklodekstrin lipofilik iç yüz ve hidrofilik dış yüze sahiptir, dolayısıyla suda çözünebilir ve hidrofobik ilaçlar için hidrofilik taşıma ayrıca hidrofilik ilaçların geçirgenliğini artırarak etki gösterebilmektedir. Siklodekstrinler dışları hidrofilik, çekirdekleri lipofilik olan ajanlardır (118). Siklodekstrinler siklik oligosakkaritlerdir ve steroidler gibi lipofilik molekülleri enkapsüle edebilirler. Böylece enkapsüle ettikleri maddeleri suda eriyebilir hale getirip hızlıca idrar yoluyla atılabilmelerini sağlarlar (119).



Şekil 2.5 Sugammadexin moleküler yapısı (120)

Sugammadeks etkisini steroidal NMB ajanları 1:1 oranında çok sıkı kapsüle ederek etki gösterir (116). NMB ajanların sugammadeks ile kapsülasyonu sonucunda, rokuronyum moleküllerinin plazma düzeyinin hızla azalmasına sebep olur. Bunun takibinde, nöromusküler kavşakta bulunan serbest rokuronyum molekülleri de konsantrasyon oranı farkına bağlı olarak plazmaya geçerler ve onlar da sugammadeks tarafından tutuklanırlar. Sugammadeks molekülleri dokulara da geçerek rokuronyum ile kompleksler oluştururlar. Sonuçta nöromusküler kavşakta rokuronyum miktarı hızla azalır. Böylece reseptörün Ach için erişilebilir olmasına sebep olarak blokajın sonlanması sağlanır (121,122).

Musküler blokajın sugammadeks ile geri döndürülmesi, steroid yapıdaki NMB ajanlara karşı selektiftir (121). Vekuronyuma affinitesi rokuronyumdan zayıftır. Pankuronyuma affinitesi ise çok düşüktür (123,124). Sugammadeks steroid olmayan yapıdaki NMB ajanların (Sch, atraküryum, sisatraküryum, mivaküryum) etkilerini geri döndürmede inaktif veya sadece hafif düzeyde aktif olduğu prelinik çalışmalarda belirtilmiştir (118). Sugammadeksin, neostigminin aksine, derin nöromusküler bloğu geri döndürebildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (121).

Sugammadeks ekstrasellüler sıvı kompatmanına dağılmaktadır ve atılımı temel olarak böbrekler yoluylaadır. Hiçbir metaboliti tanımlanmamış olup eliminasyon yolunda, sadece değişmemiş ürünün renal atılımı gözlenmiştir (125).

Perioperatif nöromusküler iletimin takip edilmesiyle uygun dozda sugammadeks verilmesi ile blok geri döndürülmektedir (126). Kullanımı önerilen ilaç dozları 2-16 mg/kg olarak belirtilmiştir. Rokuronyum ile elde edilen bloğu takiben, derlenme 1-2 posttetanik sayım (PTC) değerine ulaşmışsa, 4 mg/kg'lık sugammadeks dozu önerilmektedir. 0.9'luk dörtlü uyarıya yanıt (TOF) oranının derlenmesi için geçen medyan süre 3 dk civarındadır. T2'nin yeniden ortaya çıkması ile spontan derlenme meydana gelmişse, 2 mg/kg'lık sugammadeks dozu önerilmektedir. 0.9'luk TOF oranının derlenmesi için geçen ortalama süre 2 dk civarındadır.

Nöromusküler bloktan acil geri döndürmeye ihtiyaç duyuluyorsa, 16 mg/kg dozunda sugammadeks uygulanması önerilmektedir. 1,2 mg/kg'lık rokuronyum bolus dozunun uygulanmasından 3 dk sonra uygulanan sugammadeks ile 0.9'luk TOF oranına derlenmesi için geçen ortalama süre 1,5 dk civarında olacaktır (127).

Sugammadeks tek doz olarak bolus enjeksiyon halinde 10 sn içinde doğrudan İV yoldan hızlıca uygulanmalıdır. Rokuronyum ya da veküronyumun tekrar uygulanması gerekirse, sugammadeks uygulaması sonrası 24 saat beklenmesi önerilmektedir (5). Eğer önerilen bekleme zamanı geçmeden önce nöromusküler blokaja gerek duyulursa, steroid olmayan bir NMB ajan kullanılmalıdır (127).

Sugammadeks biyolojik olarak inaktiftir, güvenli ve iyi tolere edilebilir (128). Preklinik çalışmalarda kan basıncı, kalp hızı gibi hemodinamik değişkenler, solunum ya da termoregülasyon üzerinde yan etki belirtilmemiştir (5,116,121,122). Çok sayıda gönüllüde yapılan çalışmada %12'sinde disgezi (ağızda metalik veya acı tat) bildirilmiştir. Bu etki en çok sugammadeksin >32 mg/kg'lık doz uygulamasından sonra görülmüştür (129). Ayrıca yüksek doz sugammadeks uygulanmış bir olguda alerjik reaksiyon ve taşikardi gözlenmiş. EKG'de QT uzaması sadece bir olguda gözlenmiştir (127).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

DeneYler için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi DeneY Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı'nın onayı (Tarih: 02.01.2017, Sayı:2017/01, Karar No:2017/01-06, A. İŞMEN) ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü'nün izni alındıktan sonra, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma sırasında, 1964 Helsinki Deklerasyonu'ndaki laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımına dair kurallar özenle uygulanmıştır.

3.1 DeneY Hayvanlarının Bakımı

Bu çalışmada Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde bakımı uygulanan 15 adet 2500-3500 gr ağırlığında, 3-4 aylık, sağlıklı, erkek, beyaz Yeni Zelanda cinsi tavşan kullanıldı. Tüm deneYler saat 09:00-16:00 saatleri arasında yapıldı. Barınma ortamlarının sıcaklığı 21 ± 2 °C seviyelerinde olacak şekilde ayarlandı. Günlük 12 h ışık/12 h karanlık fotoperiyodunda, standart tavşan diyetiyle (Bil-Yem Ltd. Co., Ankara, Turkey) ve istediği kadar su alabileceği ortamda barındırıldı. Çalışmaya başlamadan önce tavşanlar davranış, solunum, kardiyovasküler sistemleri klinik muayeneden geçirildi ve çalışmaya alınan deneY hayvanlarında bir olumsuzluk tespit edilmedi.

3.2 Deneysel Aşama

DeneY hayvanları randomize olarak üç gruba ayrıldı: I. Grup Düşük Doz Sugammadex grubu (grup D (4 mg/kg), n:5), II. Grup Orta Doz Sugammadex grubu (grup O (16 mg/kg), n:5), III. Grup Yüksek Doz Sugammadex grubu (grup Y (32 mg/kg), n:5).

Çalışmaya alınacak her üç gruptaki tavşanlar bir gece önceden 8 saat süre ile aç bırakıldı. Genel anestezi öncesinde tavşanlara (grup D, grup O, grup Y) premedikasyon amacıyla ketamin 10 mg/kg im uygulandı. 20 dk beklenildikten sonra deneY hayvanlarına EKG monitörizasyonu yapıldı. Daha sonra kulağından 22-24 G branül ile damar yolu açıldı. Maske ile 4L/dk O₂

verildi. Ayrıca anestezi süresince tavşanların ortalama arteriyel kan basınçlarını (OAB) takip edebilmek amacıyla kulaktan arteriyel kanülasyon yapılarak monitörizasyon sağlandı (Şekil 3.1).



Yapılan ölçümlerde bütün deneklerin OAB (50-140 mmHg) ve KAH (130-265/dk) fizyolojik sınırlarda seyretti. Genel anestezi amacıyla her üç gruba da propofol 2 mg/kg iv, fentanil 1 mcg/kg iv verilmesinin ardından rokuronyum 0.6 mg/kg iv yoldan verildi. Daha sonra tüm deney hayvanlarına hava yolu güvenliğini sağlamak amacıyla V-gel Rabbit (V-gel Rabbit R-3 Docsinnovent ® Ltd. London, UK) yerleştirildi ve tüm deney hayvanları anestezi cihazına (Anesthesia Machine w/O2 Flush Model M3000PK Parkland Scientific Lab And Research Equipment. Florida, USA) bağlanarak ve manuel olarak solutuldu (Şekil 3.2). Anestezi idamesi %50 Oksijen, %50 hava karışımı olacak şekilde 1 Minimum alveolar konsantrasyon (MAC) isofluran ile sağlandı. Tavşanlar aynı anestezi uzmanı tarafından solunum sayısı tavşan fizyolojisine uygun olacak şekilde yaklaşık 40/dk ve yaklaşık 15 cmH₂O basınçta (yaklaşık 10 ml/kg) manuel olarak solutuldu. İndüksiyon öncesinde ölçülen kalp hızı, OAB, bazal değerler kaydedildi. V-gel Rabbit yerleştirildikten sonraki 5., 10., 20., 25., 30. ve 40. dk'larda tüm ölçümler tekrarlandı ve kaydedildi. Ayrıca tüm tavşanların oksijenasyonunu değerlendirebilmek amacıyla indüksiyon öncesinde, indüksiyon sonrası 10.dk ve 40. dk'da kan gazları alındı ve kaydedildi. (Blood Gas Analyzer – Gastat 600 Series, Techno Medica Co. Ltd. Yokohama, JAPAN). İndüksiyon sonrası

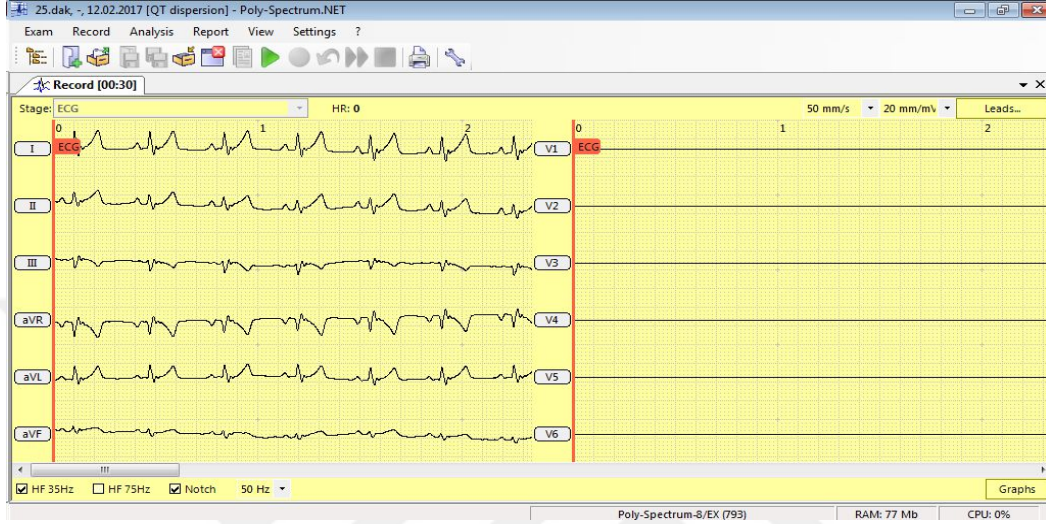
25. dk da Grup D tavşanlara 4 mg/kg sugammadex iv, Grup O tavşanlara 16 mg/kg sugammadex iv, Grup Y tavşanlara 32 mg/kg sugammadex iv yapıldı. Tavşanların spontan solunumları yeterli olduğu gözlenildikten sonra V-gel Rabbit çıkarılarak deney hayvanları derlenmeye alındı.



3.3 Kardiyak Ritm Analizi ve Qtc Uzunluğunun Ölçümü

Tavşanların EKG kayıtlarının alınabilmesi için ön ve arka ekstremitelelerinde timsah ağızlı elektrotların tutturulacağı bölgeler traş edildi. Tavşanların giriş EKG'si (Digital ECG system Poly-Spectrum-8/E, Neurosoft Ltd. 5, Voronin str., Ivanovo, RUSSİA) çekildi. Ekstremitelere tutturulan elektrotlar vasıtası ile 0., 5., 10., 20., 25., 30. ve 40. dk'larda ölçümler tekrarlandı. EKG kayıtları dijital ortamda alındı ve kaydedildi (Poly-Spectrum 12 channel ECG-System, Poly-Spectrum-8, Neurosoft, 5, Voronin str., Ivanovo, Rusya). EKG kayıtları 1 mV=20 mm, hız 50 mm/sn ve filtre (35 Hz)

açık şekilde alınarak, I, II, III, aVR, aVL; ve aVF derivasyonları kaydedildi (Şekil 3.3). QT süresi Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan süre hesaplanarak belirlendi. QTc ise Bazett'in belirlediği formüle göre hesaplandı.



Şekil 3.3 Dijital EKG Kayıtları

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS Paket Program 20.0 kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi ve Mann Whitney U Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi.

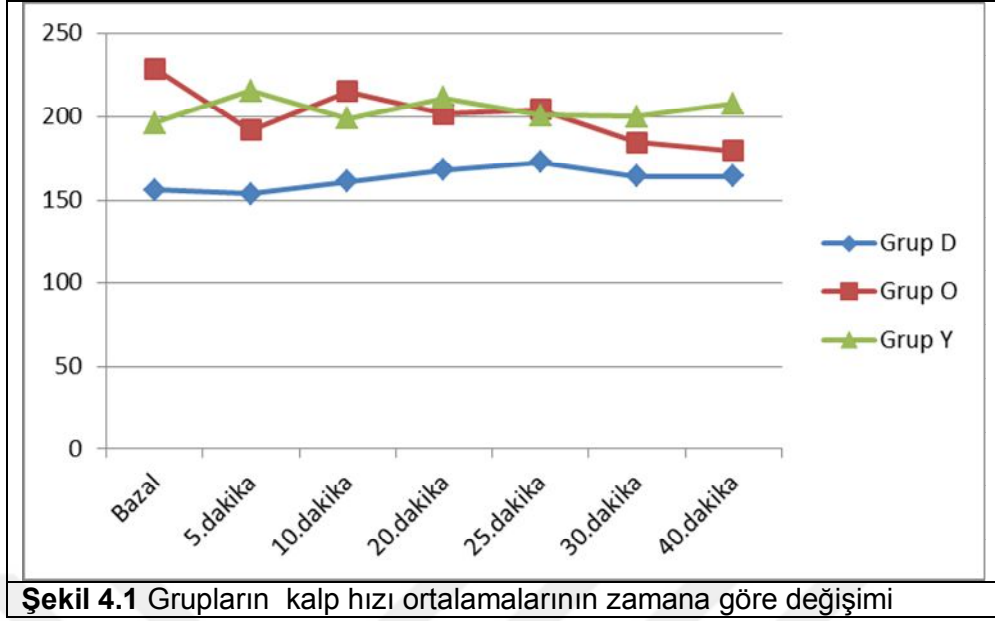
4. BULGULAR

Gruplar arasında bazal, 10., 20., 25., 30. ve 40. dakikalarda ki kalp hızı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında 5. Dk'daki kalp hızı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,008$). Benferonni düzeltmeli Mann Whitney U Testine göre Grup Y'nin 5.dk'da ki kalp hızı ortalaması Grup D'nin 5.dk'da ki kalp hızı ortalamasından daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,009$) (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1 Gruplara göre kalp hızı ortalamalarının karşılaştırılması

| Kalp Hızı | Grup D (n=5) | | Grup O (n=5) | | Grup Y (n=5) | | p |
|--------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | |
| Bazal | 156,2±53,7 | 124,0 (120,0-244,0) | 228,4±18,6 | 230,0 (200,0-250,0) | 196,0±41,2 | 197,0 (137,0-250,0) | 0,083 |
| 5.dk | 153,6±26,1 | 146,0 (128,0-186,0) | 191,8±18,8 | 190,0 (168,0-220,0) | 215,2±21,6 | 220,0 (190,0-240,0) | 0,008 |
| 10.dk | 161,2±26,0 | 154,0 (128,0-194,0) | 215,0±23,2 | 224,0 (187,0-240,0) | 198,8±47,2 | 200,0 (149,0-251,0) | 0,100 |
| 20.dk | 167,8±33,2 | 170,0 (116,0-200,0) | 201,4±22,6 | 195,0 (180,0-230,0) | 211,2±33,8 | 207,0 (169,0-250,0) | 0,174 |
| 25.dk | 172,6±18,3 | 175,0 (150,0-190,0) | 204,2±16,5 | 196,0 (190,0-229,0) | 200,6±29,2 | 203,0 (155,0-236,0) | 0,049 |
| 30.dk | 164,2±28,5 | 174,0 (114,0-183,0) | 184,4±27,9 | 176,0 (150,0-223,0) | 200,0±24,4 | 198,0 (166,0-224,0) | 0,222 |
| 40.dk | 164,2±27,5 | 166,0 (120,0-195,0) | 179,4±36,1 | 162,0 (145,0-230,0) | 207,4±31,9 | 198,0 (172,0-250,0) | 0,156 |

ss: standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi

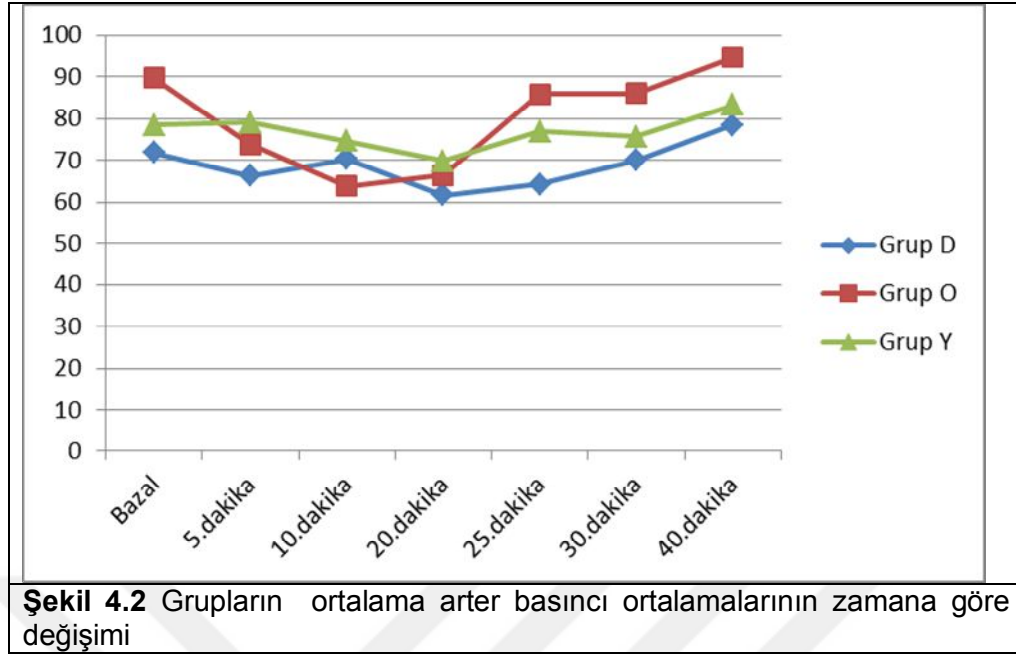


Gruplara arasında Bazal, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 25.dk, 30.dk ve 40.dk'larda ki OAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Gruplara göre ortalama arter basıncının karşılaştırılması

| Ortalama arter basıncı | Grup D (n=5) | | Grup O (n=5) | | Grup Y (n=5) | | p |
|------------------------|--------------|----------------------|--------------|-----------------------|--------------|----------------------|-------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | |
| Bazal | 71,8±6,4 | 74,0 (62,0-78,0) | 89,6±21,8 | 100,0 (65,0-114,0) | 78,4±5,6 | 77,0 (71,0-85,0) | 0,364 |
| 5.dk | 66,2±13,1 | 73,0 (51,0-78,0) | 73,8±20,8 | 65,0 (54,0-107,0) | 79,0±18,4 | 76,0 (60,0-98,0) | 0,562 |
| 10.dk | 70,2±11,8 | 75,0 (50,0-80,0) | 63,8±6,7 | 65,0 (56,0-72,0) | 74,6±10,4 | 68,0 (67,0-91,0) | 0,228 |
| 20.dk | 61,6±8,4 | 65,0 (53,0-72,0) | 66,4±9,0 | 65,0 (55,0-80,0) | 69,8±11,3 | 66,0 (60,0-89,0) | 0,578 |
| 25.dk | 64,2±6,6 | 65,0 (57,0-72,0) | 85,8±16,4 | 85,0 (64,0-110,0) | 76,8±10,8 | 70,0 (69,0-94,0) | 0,061 |
| 30.dk | 70,0±11,5 | 67,0 (62,0-90,0) | 86,0±11,9 | 84,0 (70,0-103,0) | 75,6±10,7 | 69,0 (68,0-92,0) | 0,064 |
| 40.dk | 78,4±22,0 | 70,0 (58,0-110,0) | 94,6±13,1 | 90,0 (82,0-110,0) | 83,2±17,5 | 78,0 (65,0-110,0) | 0,402 |

ss: standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi

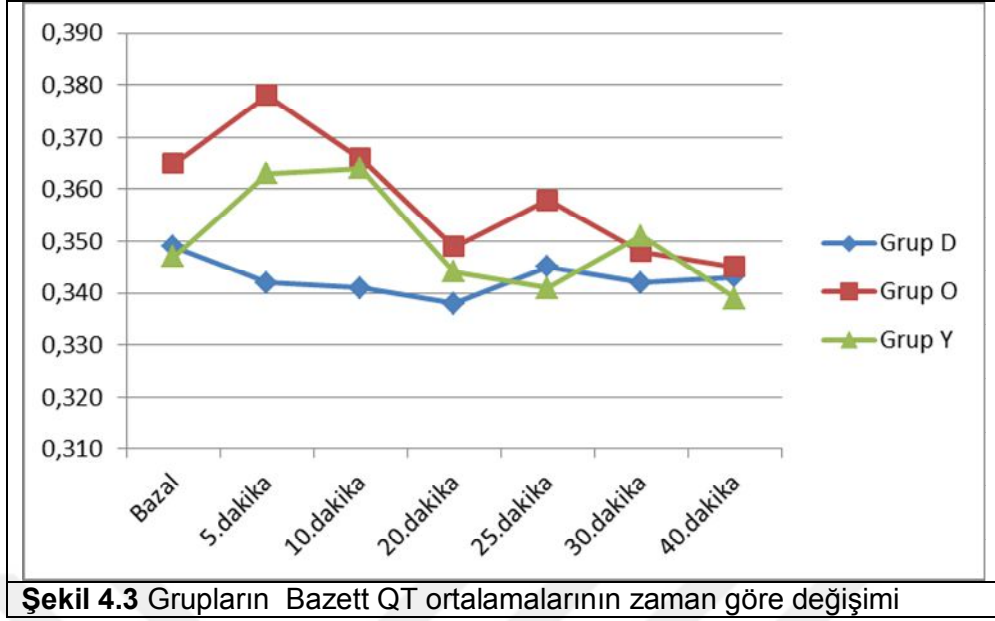


Gruplar arasında bazal, 5.dk, 10.dk, 20.dk, 25.dk, 30.dk ve 40.dk'da ki Bazett QT ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 3**).

Tablo 4.3 Gruplara göre Bazett QTc ortalamalarının karşılaştırılması

| Bazett QTc | Grup D (n=5) | | Grup O (n=5) | | Grup Y (n=5) | | p |
|--------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|-------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | |
| Bazal | 0,349±0,015 | 0,343 (0,341-0,376) | 0,365±0,012 | 0,368 (0,347-0,377) | 0,347±0,016 | 0,344 (0,334-0,375) | 0,092 |
| 5.dk | 0,342±0,007 | 0,341 (0,336-0,354) | 0,378±0,008 | 0,380 (0,365-0,385) | 0,363±0,031 | 0,373 (0,323-0,393) | 0,085 |
| 10.dk | 0,341±0,007 | 0,340 (0,333-0,350) | 0,366±0,017 | 0,363 (0,341-0,386) | 0,364±0,029 | 0,357 (0,334-0,407) | 0,093 |
| 20.dk | 0,338±0,005 | 0,336 (0,332-0,345) | 0,349±0,008 | 0,349 (0,340-0,360) | 0,344±0,016 | 0,346 (0,320-0,363) | 0,151 |
| 25.dk | 0,345±0,016 | 0,344 (0,333-0,372) | 0,358±0,019 | 0,352 (0,340-0,386) | 0,341±0,011 | 0,339 (0,329-0,355) | 0,210 |
| 30.dk | 0,342±0,011 | 0,348 (0,330-0,354) | 0,348±0,011 | 0,344 (0,335-0,361) | 0,351±0,015 | 0,349 (0,334-0,368) | 0,552 |
| 40.dk | 0,343±0,013 | 0,344 (0,330-0,361) | 0,345±0,010 | 0,346 (0,331-0,358) | 0,339±0,009 | 0,342 (0,328-0,348) | 0,664 |

ss: standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi



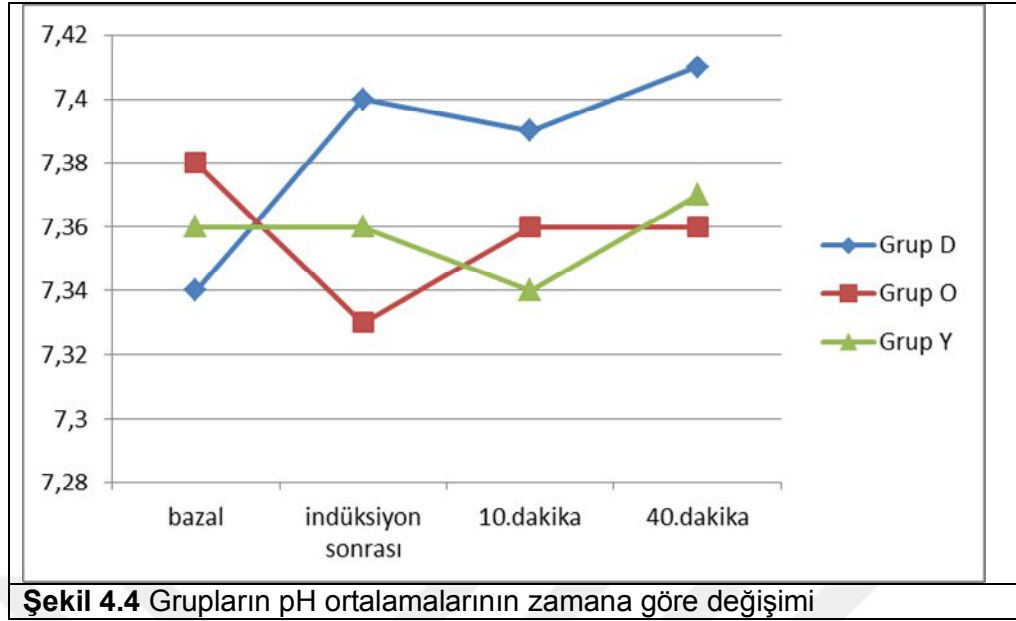
Şekil 4.3 Grupların Bazett QT ortalamalarının zaman göre değişimi

Gruplar arasında bazal, indüksiyon sonrası, 10.dk ve 40.dk pH ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Gruplara göre pH ortalamalarının karşılaştırılması

| pH | Grup D (n=3) | | Grup O (n=5) | | Grup Y (n=3) | | p |
|---------------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|-------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | |
| Bazal | 7,34±0,01 | 7,34 (7,34-7,35) | 7,38±0,03 | 7,38 (7,34-7,41) | 7,36±0,03 | 7,38 (7,32-7,38) | 0,249 |
| İndüksiyon sonrası | 7,40±0,02 | 7,41 (7,38-7,42) | 7,33±0,02 | 7,32 (7,32-7,36) | 7,36±0,05 | 7,36 (7,32-7,41) | 0,053 |
| 10.dk | 7,39±0,01 | 7,38 (7,38-7,40) | 7,36±0,04 | 7,37 (7,32-7,40) | 7,34±0,02 | 7,35 (7,32-7,36) | 0,178 |
| 40.dk | 7,41±0,03 | 7,41 (7,38-7,43) | 7,36±0,02 | 7,36 (7,33-7,38) | 7,37±0,03 | 7,36 (7,35-7,40) | 0,085 |

ss: standart sapma, p: Kruskal Wallis Testi



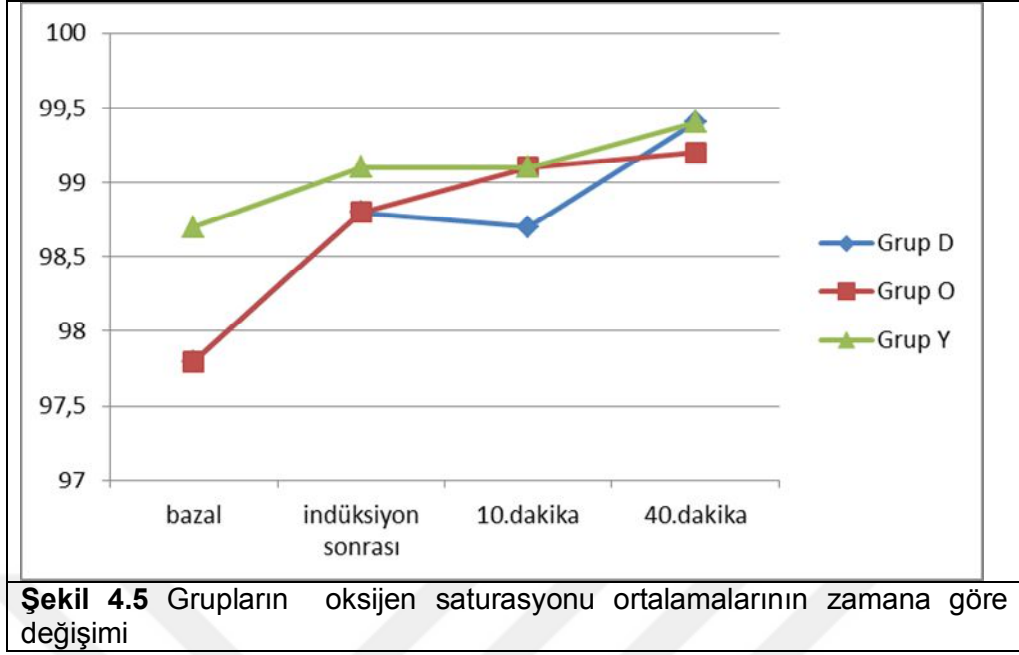
Şekil 4.4 Grupların pH ortalamalarının zamana göre değişimi

Gruplar arasında bazal, indüksiyon sonrası, 10.dk ve 40.dk'larda ki SaO₂ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 4.5 Gruplara göre oksijen saturasyonunun karşılaştırılması

| SaO ₂ | Grup D (n=3) | | Grup O (n=5) | | Grup Y (n=3) | | p |
|---------------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|-------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | |
| Bazal | 97,8±1,1 | 97,3 (97,0-99,0) | 97,8±0,4 | 98,0 (97,0-98,0) | 98,7±0,6 | 99,0 (98,0-99,0) | 0,221 |
| İndüksiyon sonrası | 98,8±0,7 | 99,0 (98,0-99,4) | 98,8±0,4 | 99,0 (98,0-99,0) | 99,1±0,1 | 99,1 (99,0-99,2) | 0,294 |
| 10.dk | 98,7±0,6 | 99,0 (98,0-99,0) | 99,1±0,2 | 99,0 (98,9-99,5) | 99,1±0,2 | 99,0 (99,0-99,3) | 0,403 |
| 40.dk | 99,4±0,3 | 99,3 (99,2-99,8) | 99,2±0,3 | 99,2 (98,8-99,6) | 99,4±0,3 | 99,4 (99,2-99,7) | 0,382 |

ss: standart sapma, SaO₂: oksijen saturasyonu, p: Kruskal Wallis Testi

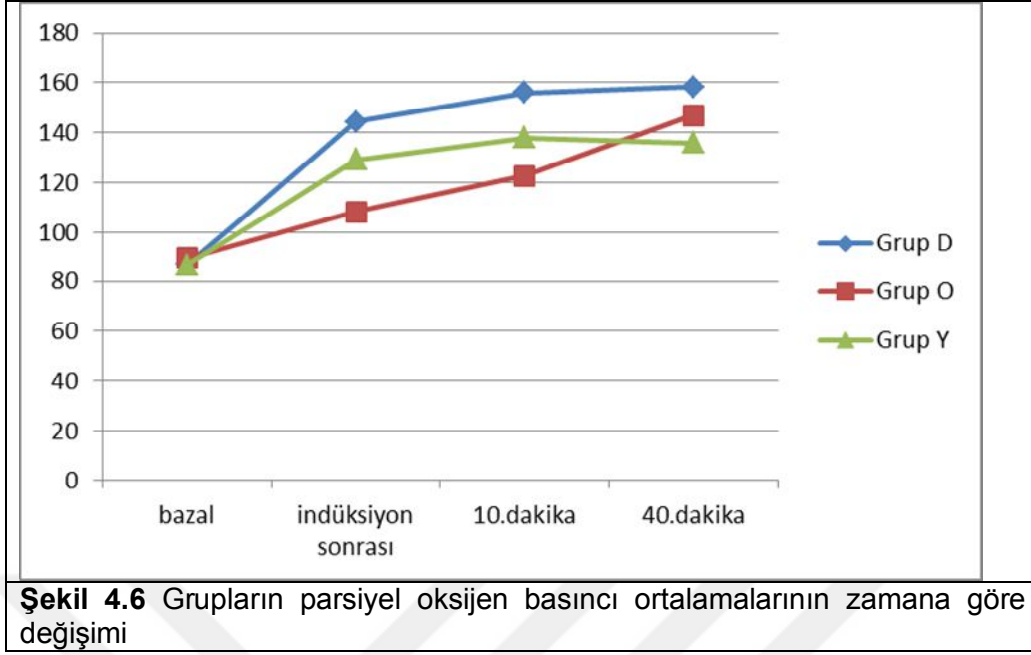


Gruplar arasında bazal, indüksiyon sonrası, 10.dk ve 40.dk'larda ki pO₂ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6 Gruplara göre pO₂ ortalamalarının karşılaştırılması

| pO ₂ | Grup D (n=3) | | Grup O (n=5) | | Grup Y (n=3) | | p |
|---------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|--------------|------------------------|-------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | ortalama±ss | Ortanca (min-maks) | |
| Bazal | 87,0±5,0 | 87,0 (82,0-92,0) | 89,6±5,9 | 89,0 (82,0-98,0) | 86,7±6,1 | 88,0 (80,0-92,0) | 0,760 |
| İndüksiyon sonrası | 144,3±21,4 | 153,0 (120,0-160,0) | 108,2±12,4 | 110,0 (93,0-120,0) | 129,3±10,1 | 128,0 (120,0-140,0) | 0,046 |
| 10.dk | 156,0±24,2 | 160,0 (130,0-178,0) | 122,8±8,6 | 128,0 (110,0-130,0) | 138,0±19,3 | 130,0 (124,0-160,0) | 0,076 |
| 40.dk | 158,3±22,8 | 154,0 (138,0-183,0) | 147,0±14,6 | 146,0 (130,0-168,0) | 136,0±18,0 | 136,0 (118,0-154,0) | 0,362 |

ss: standart sapma, pO₂: parsiyel oksijen basıncı, p: Kruskal Wallis Testi

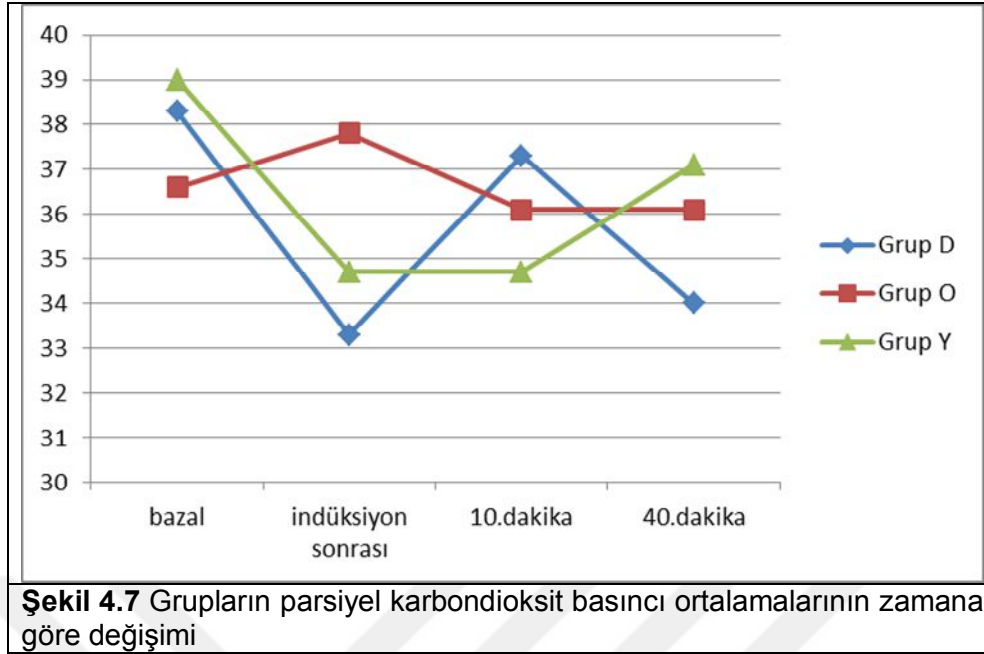


Gruplar arasında bazal, indüksiyon sonrası, 10.dk ve 40.dk'larda ki pCO₂ ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 7).

Tablo 4.7 Gruplara göre pCO₂ ortalamalarının karşılaştırılması

| pCO ₂ | Grup D (n=3) | | Grup O (n=5) | | Grup Y (n=3) | | p |
|---------------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|-------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | |
| Bazal | 38,3±3,8 | 40,0 (34,0-41,0) | 36,6±1,3 | 36,3 (35,0-38,0) | 39,0±3,6 | 40,0 (35,0-42,0) | 0,572 |
| İndüksiyon sonrası | 33,3±4,2 | 32,0 (30,0-38,0) | 37,8±3,6 | 36,0 (34,0-43,0) | 34,7±3,1 | 34,0 (32,0-38,0) | 0,267 |
| 10.dk | 37,3±1,2 | 38,0 (36,0-38,0) | 36,1±4,0 | 38,0 (30,0-40,0) | 34,7±3,1 | 34,0 (32,0-38,0) | 0,578 |
| 40.dk | 34,0±2,0 | 34,0 (32,0-36,0) | 36,1±4,9 | 37,2 (28,0-41,0) | 37,1±4,3 | 35,0 (34,2-42,0) | 0,411 |

ss: standart sapma, pCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı, p: Kruskal Wallis Testi

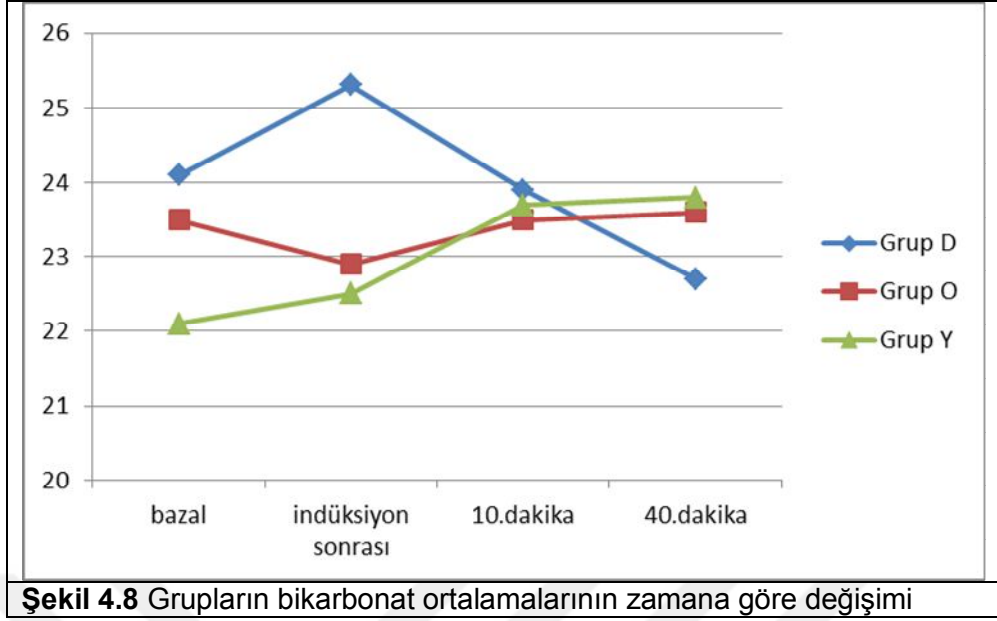


Gruplar arasında bazal ve indüksiyon sonrası HCO_3 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,041$, $p=0,036$). Benforonni düzeltmeli Mann Whitney U testine göre istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Grup D'nin bazal ve indüksiyon sonrasındaki HCO_3 ortalamaları Grup O ve Grup Y'nin ortalamalarından daha yüksekti. Gruplar arasında 10.dk ve 40.dk'larda ki HCO_3 ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 4.8**).

Tablo 4.8 Gruplara göre HCO_3 ortalamalarının karşılaştırılması

| HCO_3 | Grup D (n=3) | | Grup O (n=5) | | Grup Y (n=3) | | p |
|---------------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|
| | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | ortalama±ss | Ortanca (min.-maks.) | |
| Bazal | 24,1±0,2 | 24,0 (24,0-24,3) | 23,5±0,8 | 23,0 (22,8-24,6) | 22,1±0,2 | 22,0 (22,0-22,4) | 0,041 |
| İndüksiyon sonrası | 25,3±0,6 | 25,0 (25,0-26,0) | 22,9±0,8 | 23,0 (21,8-24,0) | 22,5±0,3 | 22,4 (22,3-22,8) | 0,036 |
| 10.dk | 23,9±1,3 | 23,8 (22,7-25,3) | 23,5±0,9 | 23,0 (22,5-24,5) | 23,7±0,6 | 24,0 (23,0-24,0) | 0,898 |
| 40.dk | 22,7±0,4 | 22,9 (22,3-23,0) | 23,6±0,9 | 23,8 (22,3-24,5) | 23,8±0,7 | 24,2 (23,0-24,2) | 0,171 |

ss: standart sapma, HCO_3 : bikarbonat, p: Kruskal Wallis Testi



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sadece genel anestezinin etkilerini değerlendirebileceğimiz, cerrahi uyarının olmadığı ve tavşanların kullanıldığı bir genel anestezi modeli oluşturup, bu model ile rokuronyumun etkisini ortadan kaldırmakta kullanılan sugammadeksin düşük (4 mg/kg), orta (16 mg/kg) ve yüksek (32 mg/kg) dozlarının QT süresi üzerine farklı olan etkilerini karşılaştırdık.

Anestezi pratiğinde kullanılan birçok ilacın QT intervalini etkileyebileceği gösterilmiştir. Anestezi uygulaması sırasında hayatı tehdit eden aritmiler ve ani ölüm vakalarında uzamış QT intervali ile ilişkili olabileceği fikri gündeme gelmiştir (54). Bunun sonucunda pek çok anestezi ilacının kullanımı sırasında QT intervalinde ki değişiklikler araştırılmaya başlanmıştır.

Anestezi pratiğinde kullanılan ajanların QT intervaline etkilerini araştıran birçok araştırma yapılmıştır (83,130-132). Yapılan araştırmaların sebebi tanı konulmamış doğumsal veya edinsel uzun QT intervaline sahip hastalara genel anestezi uygulandığında; ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ya da TdP fenomeni hatta ani ölüm gelişebilmektedir (47,63,133-135). Anestezi uygulaması ile ilgili yapılan çalışmalarda QT, QTc değerlerinde uzamaya sebep olan birçok ilacın yer alması nedeniyle anestezi öncesi hastanın kardiyak ritim analizinin dikkatli değerlendirilmesinin yanı sıra anestezi sırasında sürekli EKG monitörizasyonu takibi yapılmasının da önemi artmaktadır^{48,89,134,136}. EKG monitörizasyonunda derivasyon sayısı arttıkça QT değerlendirilmesinin güvenilirliği artacaktır (137,138). Deneysel modellerde 12 derivasyonlu EKG ile ölçüm teknik olarak zor olduğundan 3 derivasyonlu EKG ölçümü ile değerlendirme yaptık. Farkas ve ark. (139) anestezi verilen tavşanda elektrokardiyografik QT aralığını ölçme yöntemi çalışmasında EKG değerlendirilmesi ve QT aralığı ölçme yöntemini tarif etmişlerdir. En güvenilir ölçümün DII derivasyonundan yapılacağını belirtmiştir. Bizde çalışmamızda DII derivasyonunu kullandık.

Sempatik sistemin aktivasyonu QT interval süresini belirleyen önemli nedenlerden biridir. Anestezi uygulaması sırasında sempatoadrenal aktivitenin artışına indüksiyon dönemi, laringoskopi uygulaması, trakeal entübasyon ve yetersiz anestezi sebep olabilir. Sonucunda kardiyak problemi olmayan hastalarda bile QT intervalinde uzamaya neden olmaktadır (140). Saarnivaara ve ark. (55) indüksiyon döneminde oluşan sempatoadrenal hiperaktivite sonucunda, ventriküler repolarizasyonda değişiklik oluştuğunu ve bu durumun da, QTc intervalinde uzama ile sonuçlanabileceğini bildirmiştir. QTc intervalinde oluşan uzamanın, kalpteki otonom sinir sistemi inbalansını gösterdiğini ve bu durumun ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürerek, ventriküler aritmilere yol açabileceği belirtilmiştir (141). Toman ve ark'ları (142) tavşanlarda yaptığı çalışmada çeşitli hava yolu cihazlarının QTc aralığı üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlar ve sonuç olarak kullanılan V-Rabbit Gel'in hemodinamik yanıtı ve QT aralığını diğer hava yolu aygıtlarından daha az etkilediğini gözlemlemişler. Bu sebeple sempatik aktivasyona etkisi minimal olan V-Rabbit Gel ile anestezi uygulamasını tercih ettik. Genel anestezi uygulaması sırasında indüksiyon dönemi, laringoskopi uygulaması, trakeal entübasyon ve yetersiz anestezi uygulanması sonucunda sempatoadrenal aktivitenin artışına neden olur. Bunun sonucunda kardiyak problemi olmayan hastalarda bile QT intervalinde uzamaya neden olmaktadır. UQTS şüphesi olan hastalarda bu periyotlarda takidisritminin tetiklendiği gösterilmiştir (136).

QT intervalinin hesaplanması zordur. Otomatik ve manuel ölçüm yöntemleri hiçbiri zaman tam olarak doğru sonuç veren yöntemler değildir. Charbit ve ark. (36) QT ölçümü ile ilgili yaptıkları bir çalışmada manuel ölçüm yöntemini otomatik ölçüm yöntemine göre daha güvenilir bulmuşlardır. Otomatik ölçüm yönteminde yapılan değerlendirmelerde manuel ölçüm yöntemine göre %50 hastada hatalı değerlendirme yaptığını bildirilmişlerdir. Viskin ve ark. (143), QT uzamasını değerlendirdikleri çalışmada otomatik ölçümlerin seçilmiş hastalarda kullanılabileceğini fakat standart hastalarda manuel ölçümlerin daha güvenilir değerlendirmeler yapılabileceğini bildirmişlerdir. Luo ve ark. (144) formüle dayanarak hesaplanan QTc

uzunluğunun ve R-R değerlerinin arasında belirgin korelasyon olduğu ve manuel ölçümün güvenli olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmalar rehber alınarak; yaptığımız çalışmada QT ölçümünde güvenilir sonuçlar verdiği kabul edilen ve pek çok çalışmada da kullanılmış olan manuel ölçüm metodu Bazett formülünü tercih ettik. Klinik pratik uygulamalarda en sık kullanılan ve nispeten daha kolay bir düzeltme formülü olan Bazette formüle göre; QTc, QT mesafesinin R-R mesafesinin saniye cinsinden kareköküne bölünmesi ile hesaplanmaktadır (136,145).

Yaş ve cinsiyetin QT ve QTc intervalini etkilediği gösterilmiştir. Kadınlarda özellikle QTc intervalinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir (146). Çalışmamızda erkek, aynı tür beyaz Yeni Zelanda cinsi tavşan seçilmesine dikkat edilerek bu faktörler standardize edildi.

Genel anestezi uygulanmasının önemli bir parametresi olan kas gevşetici uygulaması dengeli anestezi için rutin kullanılmaktadır (2). Steroid yapıda olan NMB ajanlardan rokuronyum ve veküronyum en sık kullanılan kas gevşetici ajanlardır. Nöromusküler blokajın geri döndürülmesinde geleneksel olarak kolinesteraz inhibitörleri kullanılır. Neostigmin bu ajanlar arasında en potent ve en selektif olanıdır. Ancak neostigmin tek başına kullanıldığında birçok sistemi ilgilendiren bradikardi, QT uzaması, bronkokonstrüksiyon, hipersalivasyon ve motilite artışı gibi yan etkilere sebep olduğundan bu yan etkilerin oluşmasını önlemek amacıyla beraberinde atropin ve glikopirolat gibi antikolinergik ajanlar kullanılmaktadır (3,4). Neostigmin, edrofonyum ve antikolinergik ajanlardan atropin ve glikopirolatın da QT intervalini uzattığı bildirilmiştir (147,148). Günümüzde sugammadeks rekürarizasyon protokollerinde geleneksel olarak uygulanan kolinesteraz inhibitörlerine alternatiftir. Rokuronyum ve veküronyuma selektif olarak geliştirilen sugammadeksin uygulanmasıyla belirtilen postoperatif rezidüel kürarizasyon ve muskarinik yan etkiler beklenmez (149-152). Ayrıca iyi bir kardiyovasküler stabilite sağladığı görülmüştür (153,154). Sağlıklı hastalarda yapılan çalışmalarda, sugammadeksin; kan basıncı, kalp hızı, solunum ve termoregülasyon üstüne etkileri klinik olarak anlamlı bulunmamıştır

(116,155). Kara ve ark'nın (156) yaptığı çalışmada pediatrik hastalarda nöromusküler blokajın tersine dönmesi üzerine, sugammadex ve neostigmin'in kardiyovasküler stabilite açısından etkinliğini değerlendirmişler. Sugammadexin kalp hızı üzerine belirgin bir etkisi olmadığını gördü. Neostigmin uygulanmasından sonra 5. ve 10. dk'larda kalp hızında belirgin bir artış saptandı. Fakat taşikardi, bradikardi, hipotansiyon ve hipertansiyon gibi olası yan etkiler iki grupta da ortaya çıkmamıştır. Sorgenfrei ve ark. (157) sugammadex kullandıkları yetişkin hastalarda hipotansiyon tespit etmişlerdir. Woo ve ark.'nın (158) yaptığı çalışmada sistolik, diyastolik ve OAB'nda veya KAH'nda tedavi grupları arasında klinik olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda literatürü doğrulayacak şekilde sugammadexin farklı dozları uygulandığı gruplar arasında ölçümlerde kalp hızı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kardiyovasküler stabilitenin bozulmadığını doğrular nitelikte gruplara arasında yapılan ölçümlerde OAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sugammadex klinik uygulamada uygun dozlarda kullanıldığında QT intervalinde değişikliklere neden olmamaktadır (127). Gijzenbergh ve ark'nın (124) 29 sağlıklı erkek gönüllüde sugammadexin farmakokinetiği, güvenilirliği ve faydası üzerine yaptığı çalışmada, 8 denekte QTc değerlerinde uzama tespit edilmiştir. Ancak bu değerlerden sadece 3 tanesi sugammadex sonrası ve 5 tanesi ise plasebo sonrası saptanmıştır. De Kam ve ark'nın (132) sugammadex farklı dozlarının QTc uzaması üzerine etkilerini araştırdığı çalışmasında sadece 1 olguda sugammadex uygulandıktan 4 saat sonra ventriküler taşikardi tespit edilmiş ancak ilaç ile olan ilişkisi kesinleşmemiştir. Plasebo grubunun QTc ölçümleriyle sugammadex grubunun ölçümleri arasındaysa 10 ms'den daha düşük bir fark görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise tüm gruplarda 25.dk belirtilen dozlarda sugammadex uygulanmıştır. Yapılan QTc ölçümlerinde herhangi bir anlamlı fark bulunmamıştır. Plaud ve ark'nın (159) pediatrik ve erişkin hastalar üzerinde sugammadexin etkilerini araştırdığı çalışmada QT interval zamanlarında uzama görülmemiştir. Hemmeerling ve ark'nın (160) yazdığı

derlemede, yapılan çalışmalar sonucunda, genel anestezi uygulanan hayvanlarda devamlı monitörizasyonla izlenen kan basıncı ve kalp hızında sugammadeks uygulaması sonrası farklılık olmadığı belirtilmiştir. Dahl ve ark'nın (161) nonkardiyak cerrahi geçirecek kardiyak hasta popülasyonunda nöromüsküler blokajın geri döndürülmesinde sugammadexin güvenilirliğini ve etkinliğini araştırdığı çalışmasında; (New York Heart Association) NYHA sınıflandırmasına göre sınıf II-III olan 116 hasta seçilmiştir. Plasebo grubu, 2 mg/kg sugammadex kullanılan ve 4 mg/kg sugammadex kullanılan gruplar olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmada plasebo grubuyla sugammadex kullanılan gruplarda ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı karşılaştırıldığında, sugammadex kullanılan gruplarda daha yüksek bulunmuştur. Kalp atım hızları sugammadex ve plasebo uygulanması sonrası stabil seyretmiştir. İki farklı yöntem ile QTc değerlendirilmiş olup QTcF değerlerinde anlamlı fark bulunmazken, sadece 1 olguda orta derecede QTcB uzaması görülmüştür.

Sugammadexin klinik pratikte kullanımı önerilen ilaç dozları 2-16 mg/kg olarak belirtilmiştir. Ancak literatürde yüksek dozda kullanımı ile ilgili olgu sunumları ve yayınlar bulunmaktadır. McDonnell ve ark'ları (6) yayınladıkları olgu sunumunda rokuronyuma bağlı gelişen anafilaktik şok tablosunda yüksek doz uygulanan (400-500 mg) sugammadexin hastayı anafilaktik şok tablosundan hızla çıkardığı ve hastanın tüm vitallerinin kısa sürede stabil hale geldiğini göstermişlerdir. Molina ve ark'nın (162) yayınladığı, rokuronyum ile oluşturulan derin nöromüsküler bloğun yanlışlıkla çok yüksek doz (40 mg/kg) sugammadex ile geri döndürülmesini içeren olgu sunumunda; yüksek doz sugammadex sonrası, kan basıncı, kalp hızı veya elektrokardiyografide klinik olarak değişiklik saptanmamıştır. Peeters ve ark'ları (163) sağlıklı bireylerde yaptıkları çalışmada yüksek dozda sugammadex kullanarak (96 mg/kg'a kadar) farmakokinetik, güvenilirlik ve tolerasyonu değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Sadece bir hastada sugammadex önerilen dozdan daha yüksek dozda verildiğinde, ağızda nahoş bir tat ve sporadik öksürük gibi aşırı duyarlılık ile ilgili yan etkiler görülmüş olup diğer gönüllülerde vital bulgularda ve QTc ölçümlerinde

değişiklik tespit edilmemiştir. Kam ve ark'ları (132) sağlıklı bireylerde yaptıkları 32 mg/kg'a kadar olan sugammadeks dozlarının tek başına veya steroid yapıda ki nöromusküler ajanlar ile kombinasyon şeklinde uygulanmasının QTc uzamasına etkileri araştırmışlar. Her iki kullanım şeklinde de QTc uzaması ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızda ortak sonuç; sugammadeksin farklı dozlarının ölçülen QTc değerleri arasında anlamlı fark bulunmamasıdır.

Yaptığımız deneysel çalışmamızın kısıtlılıklarından bahsetmek gerekirse; Çalışmamız esnasında EKG ve sürekli OAB takibi yapmış olmamıza rağmen postoperatif dönemde hem EKG hemde vital bulguları takip edemedik. Bu sebeple geç dönemde oluşabilecek QTc farklılıklarını saptayamamış olma ihtimalimiz bulunmaktadır.

6. SONUÇ

Günümüze kadar yapılan pek çok çalışmada; QTc değerlerinde uzamaya neden olan ilaçlar arasında anestezi pratiğinde kullanılan birçok ilacın yer alması nedeniyle anestezi öncesi hastanın QT, QTc ve QTd'i uzatan diğer nedenler açısından dikkatli değerlendirilmesinin ve anestezi sırasında EKG monitorizasyonunun önemi büyüktür.

Yapmış olduğumuz çalışmamızda genel anestezi altındaki deneklere verilen farklı dozlardaki sugammadeksin QTc süresi üzerine farklılık yaratacak bir etkisinin olmadığı belirlendi. Çalışma sonucumuz diğer çalışma sonuçlarıyla benzerlik göstermekte olup, yapılacak klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. CASCELLA, M. (2016). Mechanisms underlying brain monitoring during anesthesia: limitations, possible improvements, and perspectives. *Korean Journal of Anesthesiology*. 69(2): 113-120.
2. BRULL, SORIN, J., NAGUIB, M., MILLER, R. D. (2008). Residual Neuromuscular Block: Rediscovering the Obvious. *Anesthesia and Analgesia*. 107(1): 11-14.
3. JONES, R. K., CALDWELL, J. E., BRULL, S. J., SOTO, R. G. (2008). Reversal of Profound Rocuronium-induced Blockade with SugammadexA Randomized Comparison with Neostigmine. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 109(5): 816-824.
4. PATON, F., PAULDEN, M., CHAMBERS, D., HEIRS, M., DUFFY, S., HUNTER, J. M., WOOLACOTT, N. (2010). Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *British Journal of Anaesthesia*. 105(5): 558-567.
5. YANG, L. P., KEAM, S. J. (2009). Sugammadex. *Drugs*. 69(7): 919-942.
6. MCDONNELL, N. J., PAVY, T. J. G., GREEN, L. K., PLATT, P. R. (2011). Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *British Journal of Anaesthesia*. 106 (2): 199-201.
7. GOLDENBERG, I. L. A. N., MOSS, A. J., & ZAREBA, W. (2006). QT interval: how to measure it and what is "normal". *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 17(3): 333-336.
8. KIHARA, S., BRIMACOMBE, J., YAGUCHI, Y., WATANABE, S., TAGUCHI, N., KOMATSUZAKI, T. (2003). Hemodynamic responses among three tracheal intubation devices in normotensive and hypertensive patients. *Anesthesia & Analgesia*. 96(3): 890-895.
9. PARK, K., JANG, S. B., KWEON, T. D., KIM, J. H., & HAN, D. W. (2011). The effect of beta1-adrenergic receptor gene polymorphism on prolongation of corrected QT interval during endotracheal intubation

- under sevoflurane anesthesia. *Korean Journal of Anesthesiology*. 61(2): 117-121.
10. LAMBERT, L. (2014). Long QT syndrome: what the pharmacist should know: review. *SA Pharmaceutical Journal*. **81(5)**: 30-33.
 11. MİZRAK, A., KOCAMER, B., DENİZ, H., YENDİ, F., ONER, U. (2011). Cardiovascular changes after placement of a classic endotracheal tube, double-lumen tube, and Laryngeal Mask Airway. *Journal of Clinical Anesthesia*. **23(8)**: 616-620.
 12. OWCZUK, R., WUJTEWICZ, M. A., SAWICKA, W., PIANKOWSKI, A., POLAK-KRZEMIŃSKA, A., MORZUCH, E., WUJTEWICZ, M. (2008). The effect of intravenous lidocaine on QT changes during tracheal intubation. *Anaesthesia*. 63(9): 924-931.
 13. OTO, A., BREITHARDT, G. (2003). Myocardial Repolarization: From Gene to Bedside. *Chest*. 124: 2039
 14. HALL, J. E. (2015). Guyton and Hall textbook of medical physiology. Rhythmical Excitation of the Heart. Elsevier Health Sciences. 10: 123-129
 15. BARRETT, K. E., BARMAN, S. M., BOITANO, S., BROOKS, H. L. (2010). Origin Of The Heart Beat And The Electrical Activity Of The Heart. Ganong's Review of Medical Physiology. Tata Mcgraw Hill. p:310-11.
 16. HALL, J. E. (2015). Guyton and Hall textbook of medical physiology. The normal electrocardiogram. Elsevier Health Sciences. 11: 131-137.
 17. BARRETT, K. E., BARMAN, S. M., BOITANO, S., BROOKS, H. L. (2016). Ganong's Review of Medical Physiology. Origin of the heartbeat and the electrical activity of the heart. Mcgraw Hill. 519-536.
 18. BOOKER, P. D., WHYTE, S. D., LADUSANS, E. J. (2003). Long QT syndrome and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 90(3): 349-366.
 19. CHENG, J. H., KODAMA, I. (2004). Two components of delayed rectifier K⁺ current in heart: molecular basis, functional diversity, and

- contribution to repolarization. *Acta Pharmacologica Sinica*. 25(2): 137-145.
20. MODELL, S. M., LEHMANN, M. H. (2006). The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. *Genetics in Medicine*. 8(2): 143-155.
 21. TAMARGO, J., CABALLERO, R., GÓMEZ, R., VALENZUELA, C., DELPÓN, E. (2004). Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovascular Research*. 62(1): 9-33.
 22. MILLER, R. D. (2010) Miller's Anesthesia. Cardiac Physiology. Churchill Livingstone. p:393-411.
 23. ANTZELEVITCH, C. (2001). Heterogeneity of cellular repolarization in LQTS: the role of M cells. *European Heart Journal Supplements*. (3): 2-16.
 24. ANTZELEVITCH, C., NESTERENKO, V. V., YAN, G. X. (1995). Role of M cells in acquired long QT syndrome, U waves, and torsade de pointes. *Journal of Electrocardiology*. 28: 131-138.
 25. ANTZELEVITCH, C., SHIMIZU, W. (2002). Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Current Opinion in Cardiology*. 17(1): 43-51.
 26. KANG, J., REYNOLDS, W. P., CHEN, X. L., JI, J., WANG, H., RAMPE, D. E. (2006). Mechanisms underlying the QT interval-prolonging effects of sevoflurane and its interactions with other QT-prolonging drugs. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 104(5): 1015-1022.
 27. MANN, D. L., ZIPES, D. P., LIBBY, P., BONOW, R. O. (2014). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Chapter 14: Echocardiography. Elsevier Health Sciences. p:179-260.
 28. FRANZ, M. R., ZABEL, M. (2000). Electrophysiological basis of QT dispersion measurements. *Progress in cardiovascular diseases*. 42(5): 311-324.

29. LUX, R. L., FULLER, M. S., MACLEOD, R. S., ERSHLER, P. R., GREEN, L. S., TACCARDI, B. (1998). QT interval dispersion: dispersion of ventricular repolarization or dispersion of QT interval. *Journal of Electrocardiology*. 30: 176-180.
30. MEEK, S., MORRIS, F. (2002). Introduction. I--leads, rate, rhythm, and cardiac axis. *British Medical Journal*. 324(7334): 415.
31. NOBLE, R. J., HILLIS, J. S., ROTHBAUM, D. A. (1990). Electrocardiography.
32. GERTSCH, M. (2009). The Normal Electrocardiogram and Its (Normal) Variants. *The ECG Manual: An Evidence-Based Approach*. p: 17-36.
33. HEMMINGS, H. C., HOPKINS, P. M. (2006). Foundations of anesthesia: basic sciences for clinical practice. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier. p:153-161
34. ROGUIN, A. (2011). Henry Cuthbert Bazett (1885–1950)—the man behind the QT interval correction formula. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 34(3): 384-388.
35. FUNCK-BRENTANO, C., JAILLON, P. (1993). Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *The American Journal of Cardiology*. 72(6): B17-B22.
36. CHARBIT, B., SAMAIN, E., MERCKX, P., FUNCK-BRENTANO, C. (2006). QT Interval Measurement Evaluation of Automatic QTc Measurement and New Simple Method to Calculate and Interpret Corrected QT Interval. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 104(2): 255-260.
37. ANTZELEVITCH, C. (2004). Arrhythmogenic mechanisms of QT prolonging drugs: is QT prolongation really the problem?. *Journal of Electrocardiology*. 37: 15-24.
38. RODEN, D. M. (2004). Drug-induced prolongation of the QT interval. *New England Journal of Medicine*. 350(10): 1013-1022.
39. CHIANG, C. E. (2004). Congenital and acquired long QT syndrome: current concepts and management. *Cardiology in Review*. 12(4): 222-234.

40. GALLOWAY, P. A., GLASS, P. S. (1985). Anesthetic implications of prolonged QT interval syndromes. *Anesthesia & Analgesia*. 64(6): 612-620.
41. GLASSMAN, A. H. (1998). Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *International Clinical Psychopharmacology*. 13(5): 25-30.
42. RODEN, D. M. (2004). Drug-induced prolongation of the QT interval. *New England Journal of Medicine*. 350(10): 1013-1022.
43. ELMING, H., SONNE, J., LUBLIN, H. K. F. (2003). The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 107(2): 96-101.
44. VYAS, H., HEJLIK, J., ACKERMAN, M. J. (2006). Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 113(11): 1385-1392.
45. BOOKER, P. D., WHYTE, S. D., LADUSANS, E. J. (2003). Long QT syndrome and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 90(3): 349-366.
46. KATZ, R. I., QUIJANO, I., BARCELON, N., BIANCANIELLO, T. (2003). Ventricular tachycardia during general anesthesia in a patient with congenital long QT syndrome. *Canadian Journal of Anesthesia*. 50(4): 398-403.
47. ABE, K., TAKADA, K., YOSHIDA, I. (1998). Intraoperative torsade de pointes ventricular tachycardia and ventricular fibrillation during sevoflurane anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 86(4): 701-702.
48. MICHALOUDIS, D., FRAIDAKIS, O., LEFAKI, T., KANAKOUDIS, F., ASKITOPOULOU, H. (1998). Anaesthesia and the QT interval in humans: effects of halothane and isoflurane in premedicated children. *European Journal of Anaesthesiology*. 15(6): 623-628.
49. PLEYM, H., BATHEN, J., SPIGSET, O., GISVOLD, S. E. (1999). Ventricular fibrillation related to reversal of the neuromuscular blockade in a patient with long QT syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 43(3): 352-355.

50. KARAGÖZ, A. H., BASGUL, E., CELİKER, V., AYPAR, U. (2005). The effect of inhalational anaesthetics on QTc interval. *European journal of anaesthesiology*. 22(03): 171-174.
51. SEN, S., OZMERT, G., BORAN, N., TURAN, H., CALISKAN, E. (2004). Comparison of single-breath vital capacity rapid inhalation with sevoflurane 5% and propofol induction on QT interval and haemodynamics for laparoscopic surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 21(07): 543-546.
52. SAARNIVAARA, L., HILLER, A., OIKKONEN, M. (1993). QT interval, heart rate and arterial pressures using propofol, thiopentone or methohexitone for induction of anaesthesia in children. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 37(4): 419-423.
53. KLEINSASSER, A., LOECKINGER, A., LINDNER, K. H., KELLER, C., BOEHLER, M., PUEHRINGER, F. (2001). Reversing sevoflurane-associated QTc prolongation by changing to propofol. *Anaesthesia*. 56(3): 248-250.
54. SCHMELING, W. T., WARLTIER, D. C., MCDONALD, D. J., MADSEN, K. E., ATLEE, J. L., KAMPINE, J. P. (1991). Prolongation of the QT interval by enflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesia & Analgesia*. 72(2): 137-144.
55. KENTALA, E., SAARNIVAARA, L. (1980). Role of halothane in QT-time prolongation and dysrhythmias during microlaryngoscopy. *Annals of Clinical Research*. 12(4): 136-138.
56. RILEY, D. C., SCHMELING, W. T., AL-WATHIQI, M. H., KAMPINE, J. P., WARLTIER, D. C. (1988). Prolongation of the QT interval by volatile anesthetics in chronically instrumented dogs. *Anesthesia & Analgesia*. 67(8): 741-749.
57. MICHALOUDIS, D., FRAIDAKIS, O., LEFAKI, T., KANAKOUDIS, F., ASKITOPOULOU, H. (1998). Anaesthesia and the QT interval in humans: effects of halothane and isoflurane in premedicated children. *European Journal of Anaesthesiology*. 15(6): 623-628.

58. GÜRKAN, Y., CANATAY, H., AGACDİKEN, A., URAL, E., TOKER, K. (2003). Effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion in paediatric patients. *Pediatric Anesthesia*. 13(3): 223-227.
59. YİLDİRİM, H., ADANİR, T., ATAY, A., KATİRCİOĞLU, K., SAVACI, S. (2004). The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *European Journal of Anaesthesiology*. 21(07): 566-570.
60. GÜLER, N., BİLGE, M., ERYONUÇU, B., KATİ, İ., DEMİREL, C. B. (1999). The effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion. *Acta Cardiologica*. 54(6): 311-315.
61. SAARNİVAARA, L., LİNDGREN, L. (1983). Prolongation of QT interval during induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 27(2): 126-130.
62. WİLTON, N. C., HANTLER, C. B. (1987). Congenital long QT syndrome: changes in QT interval during anesthesia with thiopental, vecuronium, fentanyl, and isoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 66(4): 357-360.
63. KİES, S. J., PABELİCK, C. M., HURLEY, H. A., WİTE, R. D., ACKERMAN, M. J. (2005). Anesthesia for patients with congenital long QT syndrome. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 102(1): 204-210.
64. MCCONACHİE, İ., KEAVENY, J. P., HEALY, T. E. J., VOHRA, S., MİLLİON, L. (1990). Effect of Anaesthesia on the QT Interval. *Survey of Anesthesiology*. 34(6): 377.
65. KLEİNSASSER, A., KUENSZBERG, E., LOECKİNGER, A., KELLER, C., HOERMANN, C., LİNDNER, K. H., PUEHRİNGER, F. (2000). Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the QT interval. *Anesthesia & Analgesia*. 90(1): 25-27.
66. BLAİR, J. R., PRUETT, J. K., CRUMRİNE, R. S., BALSER, J. J. (1987). Prolongation of QT interval in association with the administration of large doses of opiates. *Anesthesiology*. 67(3): 442.

67. ALVER, F. A., DEMİRALP, S. (2005). Sinir-Kas Kavşağı Monitorizasyonu ve Uyarılmış Yanıtlar. *Turkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation*. 3(3): 136-147.
68. MURPHY, G. S., SZOKOL, J. W. (2004). Monitoring neuromuscular blockade. *International Anesthesiology Clinics*. 42(2): 25-40.
69. KİNG, J. M., HUNTER, J. M. (2002). Physiology of the neuromuscular junction. *Bja Cepd Reviews*. 2(5): 129-133.
70. ACKROYD, C., GWİNNUTT, C. (2008). The physiology of the neuromuscular junction. *Update in Anaesthesia*. 24: 40-42.
71. HALL, Z. W., SANES, J. R. (1993). Synaptic structure and development: the neuromuscular junction. *Cell*. 72: 99-121.
72. ÖZCENGİZ, D. (2005). Nueromuscular Blockers. *Turkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology & Reanimation*. 3(3): 116.
73. JONES, R. M. (1989). The priming principle: how does it work and should we be using it? *British Journal of Anaesthesia*. 63(1): 1.
74. PADMAJA, D., MANTHA, S. (2002). Monitoring of neuromuscular junction. *Indian Journal of Anaesthesia*. 46(4): 279-88.
75. TOMÀS, J., SANTAFÉ, M. M., GARCÍA, N., LANUZA, M. A., TOMÀS, M., BESALDUCH, N., HURTADO, E. (2014). Presynaptic membrane receptors in acetylcholine release modulation in the neuromuscular synapse. *Journal of Neuroscience Research*. 92(5): 543-554.
76. MORGAN, G. E., MİKHAİL, M. S., MURRAY, M. J., LARSON, C. P. (2002). Nonvolatile anesthetic agents. *Clinical Anesthesiology*. New York: McGraw-hill. 3: 151-177.
77. LEE, C., KATZ, R. L. (2005). Muscle Relaxants 2006: a clinical and basic science update and commentary. *In Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* WB Saunders. Vol. 24(3): 154-164.
78. DİEFENBACH, C. (1999). Cerrahi girişim sırasında nöromüsküler monitörizasyon: Kas yanıtlarının kaydı. *Anestezi. Çeviri: Dr. Kenan Midilli. İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Ticaret AŞ.* p:50-74.

79. SAVARESE, J. J., CALDWELL, J. E., LIEN, C. A., MILLER, R. D. (2000). Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. *Anesthesia*. 5: 412-490.
80. HUNTER, J. M. (1995). New neuromuscular blocking drugs. *New England Journal of Medicine*. 332(25): 1691-1699.
81. MORGAN, G. E., MIKHAIL, M. S. (1996). Muscle relaxants. *Clinical Anesthesiology*. London, Appleton & Lange. p:152-156.
82. OWCZAREK, M., BUŁTOWICZ, R., KAŻMIERCZUK, R., SADAJ-OWCZAREK, K., PACIOREK, P., JAKUBCZYK, M., KUSZA, K. (2010). Is suxamethonium still useful for paediatric anaesthesia? *Anestezjologia intensywna terapia*. 43(3): 181-185.
83. PÜHRINGER, F. K., REX, C., SIELENKÄMPER, A. W., CLAUDIUS, C., LARSEN, P. B., PRINS, M. E., KHUENL-BRADY, K. S. (2008). Reversal of Profound, High-dose Rocuronium-induced Meeting Abstracts by Sugammadex at Two Different Time Points An International, Multicenter, Randomized, Dose-finding, Safety Assessor-blinded, Phase II Trial. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 109(2): 188-197.
84. KAZAK, Z. (2010). Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar. In: Akkaya Ö. T., Ateş, Y., Batislam, Y. Temel Anestezi. Güneş Tıp Kitapevleri. p:135-157.
85. KEÇİK, Y. (2012). Kas Gevşeticiler. Temel Anestezi. Güneş Tıp. p:131-151.
86. ORBEY, B. C., TULUNAY, M. (2008). Nöromüsküler Bloke Edici İlaçlar. In: Tulunay, M., Cuhruk, H. Klinik Anesteziyoloji. Güneş Tıp Kitabevleri. p: 205-27.
87. DEMİREL, E., ÜNAL, N. (2002). Kas Gevşeticiler ve Klinik Kullanımı. In: Özatamer, O., Alkış, N., Batislam, Y., Küçük, D. Anesteziye Güncel Konular. Nobel Matbaacılık. p:125-159.
88. BEVAN, D. R., DONATİ, F. (2001). Muscle Relaxants. In: Barash, P. G., Cullen, B. F., Stoelting, R.K. *Clinical Anesthesia* 4th edition New York, Lippincot Williams & Wilkins. p:419- 447.

89. MORGAN, G. E., MIKHAIL, M. S., MURRAY, M. J., KLEINMAN, W., NITTI, G. J., NITTI, J. T., COHEN, N. H. (2002). *Clinical anesthesiology*. Neuromuscular Blocking Agents. (Vol. 1). New York: McGraw-hill. p: 178-199
90. MCCOY, E. P., MADDINENI, V. R., ELLIOTT, P., MIRAKHUR, R. K., CARSON, I. W., COOPER, R. A. (1993). Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 40(8): 703-708.
91. SHIRAISHI, H., SUZUKI, H., SUZUKI, T., KATSUMATA, N., OGAWA, S. (1992). Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 39(10): 1099.
92. MEISTELMAN, C., PLAUD, B., DONATI, F. (1992). Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 39(7): 665-669.
93. KAYHAN, Z. (2004). Sinir kas iletimi ve kas gevşeticiler: Klinik Anestezi (3. Baskı). *İstanbul: Logos Yayıncılık*. p:151-180.
94. COOPER, R., MADDINENI, V.R. (1993). Effect of rocuronium and vecuronium in patients with and without impaired renal functions. *British Journal of Anaesthesia*. 70(4): 482-6.
95. MAGORIAN, T., WOOD, P., CALDWELL, J., FISHER, D., SEGREGO, V., SZENOHRADSZKY, J., MILLER, R. (1995). The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesthesia & Analgesia*. 80(4): 754-759.
96. VUKSANAJ, D., FISHER, D. M. (1995). Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4–11 years. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 82(5): 1104-1110.
97. HULL, J. M., ROBERTSON, E. N., BOOIJ, L. H. D. J., VERBEEK, A. M. (1992). Effect of rocuronium and vecuronium on intraocular pressure. *British Journal of Anaesthesia*. 69(5): 534-536.
98. NAGUIB, M., SAMARKANDI, A. H., BAKHAMEES, H. S., MAGBOUL, M. A., EL-BAKRY, A. K. (1995). Comparative potency of steroidal

- neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *British Journal of Anaesthesia*. 75(1): 37-42.
99. APPADU, B. L., LAMBERT, D. G. (1994). Studies on the interaction of steroidal neuromuscular blocking drugs with cardiac muscarinic receptors. *British Journal of Anaesthesia*. 72(1): 86-88.
 100. COOPER, R. A., MADDINENI, V. R., MIRAKHUR, R. K., WIERDA, J. M. K. H., BRADY, M., FITZPATRICK, K. T. J. (1993). Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *British Journal of Anaesthesia*. 71(2): 222-226.
 101. NAGUIB, M., SAMARKANDI, A. H., BAKHAMEES, H. S., MAGBOUL, M. A., EL-BAKRY, A. K. (1995). Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *British journal of anaesthesia*. 75(5): 588-592.
 102. MOORTHY, S. S., DIERDORF, S. F. (1995). Pain on injection of rocuronium bromide. *Anesthesia & Analgesia*. 80(5): 1067.
 103. HUNTER, J. M. (1996). Rocuronium: the newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *British journal of anaesthesia*. 76(4): 481-483.
 104. BAYKARA, N., WOELFEL, S., FINE, G. F., SOLAK, M., TOKER, K., BRANDOM, B. W. (2002). Predicting recovery from deep neuromuscular block by rocuronium in children and adults. *Journal of Clinical Anesthesia*. 14(3): 214-217.
 105. BAYKARA, N., SOLAK, M., TOKER, K. (2003). Predicting recovery from deep neuromuscular block by rocuronium in the elderly. *Journal of Clinical Anesthesia*. 15(5): 328-333.
 106. MURPHY, G. S., SZOKOL, J. W., MARYMONT, J. H., GREENBERG, S. B., AVRAM, M. J., VENDER, J. S. (2008). Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesia & Analgesia*. 107(1): 130-137.

107. PÍNO, R. M. (2006). Residual neuromuscular blockade: a persistent clinical problem. *International Anesthesiology Clinics*. 44(2): 77-90.
108. BAÏLLARD, C., CLEC'H, C., CATINEAU, J., SALHÌ, F., GEHAN, G., CUPA, M., SAMAMA, C. M. (2005). Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *British Journal of Anaesthesia*. 95(5): 622-626.
109. MURPHY, G. S. (2006). Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anestesiologica*. 72(3): 97.
110. SRÌVASTAVA, A., HUNTER, J. M. (2009). Reversal of neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*. 103(1): 115-129.
111. VAN DEN BROEK, L., PROOST, J. H., WÌERDA, J. M. (1993). Early and late reversibility of rocuronium bromide. *European Journal of Anaesthesiology. Supplement*. 9: 128-132.
112. SAVARESE, J. J., CALDWELL, J. E., LIEN, C. A., MILLER, R. D. (2000). Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. *Anesthesia*. 5: 412-490.
113. SURESH, D., CARTER, J. A., WHITEHEAD, J. P., GOLDHILL, D. R., FLYNN, P. J. (1991). Cardiovascular changes at antagonism of atracurium. *Anaesthesia*. 46(10): 877-880.
114. MCCAUL, C., TOBÌN, E., BOYLAN, J. F., MCSHANE, A. J. (2002). Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *British Journal of Anaesthesia*. 89(5): 766-769.
115. DE BOER, H. D., DRIESSEN, J. J., MARCUS, M. A., KERKKAMP, H., HEERINGA, M., KLÌMEK, M. (2007). Reversal of Rocuronium-induced (1.2 mg/kg) Profound Neuromuscular Block by SugammadexA Multicenter, Dose-finding and Safety Study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 107(2): 239-244.
116. BOM, A., BRADLEY, M., CAMERON, K., CLARK, J. K., VAN EGMOND, J., FEILDEN, H., ZHANG, M. Q. (2002). A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium

- bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angewandte Chemie*. 114(2): 275-280.
117. AKHA, A. S., ROSA, J., JAHR, J. S., LI, A., KIAI, K. (2010). Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents, pharmacology, clinical development, and future directions. *Anesthesiology Clinics*. 28(4): 691-708.
 118. BOM, A., EPEMOLU, O., HOPE, F., RUTHERFORD, S., THOMSON, K. (2007). Selective relaxant binding agents for reversal of neuromuscular blockade. *Current Opinion in Pharmacology*. 7(3): 298-302.
 119. CHALLA, R., AHUJA, A., ALI, J., KHAR, R. K. (2005). Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. *Aaps Pharmscitech*. 6(2): 329-357.
 120. NAG, K., SINGH, D. R., SHETTI, A. N., KUMAR, H., SIVASHANMUGAM, T., PARTHASARATHY, S. (2013). Sugammadex: A revolutionary drug in neuromuscular pharmacology. *Anesthesia, Essays and Researches*. 7(3): 302.
 121. ZHANG, M. Q. (2003). Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal. *Drugs Future*. 28(4): 347-354.
 122. EPEMOLU, O., BOM, A., HOPE, F., MASON, R. (2003). Reversal of Meeting Abstracts and Simultaneous Increase in Plasma Rocuronium Concentration after the Intravenous Infusion of the Novel Reversal Agent Org 25969. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 99(3): 632-637.
 123. BOOIJ, L. H. D. J. (2009). Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. *Anaesthesia*. 64(1): 31-37.
 124. GIJSENBURGH, F., RAMAEL, S., HOUWING, N., VAN IERSEL, T. (2005). First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 103(4): 695-703.
 125. NAGUIB, M. (2007). Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesthesia & Analgesia*. 104(3): 575-581.

126. MİRAKHUR, R. K. (2009). Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia*. 64(1): 45-54.
127. GLINKA, L., ONIČHIMOWSKI, D., SIENIUTA, P., KORECKI, A. (2009). Sugammadex--two years in clinical practice. *Anestezjologia Intensywna Terapia*. 42(3): 155-159.
128. HOGG, R. M., MİRAKHUR, R. K. (2009). Sugammadex: a selective relaxant binding agent for reversal of neuromuscular block. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 9(5): 599-608.
129. ORGANON, S. P. F. (2008). Anesthetic and Life Support Advisory Committee Meeting. *Sugammadex Sodium Injection (NDA 22-225)*. March 11.
130. VANACKER, B. F., VERMEYEN, K. M., STRUYYS, M. M., RIETBERGEN, H., VANDERMEERSCH, E., SALDIEN, V., PRINS, M. E. (2007). Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 104(3): 563-568.
131. DE KAM, P. J., GROBARA, P., DENNIE, J., CAMMU, G., RAMAEL, S., JAGT-SMOOK, M. L., PEETERS, P. A. (2013). Effect of sugammadex on QT/QTc interval prolongation when combined with QTc-prolonging sevoflurane or propofol anaesthesia. *Clinical Drug Investigation*. 33(8): 545-551.
132. DE KAM, P. J., VAN KUIJK, J., PROHN, M., THOMSEN, T., PEETERS, P. (2010). Effects of Sugammadex Doses up to 32 mg/kg Alone or in Combination with Rocuronium or Vecuronium on QTc Prolongation. *Clinical drug investigation*. 30(9): 599-611.
133. PLEYM, H., BATHEN, J., SPIGSET, O., GISVOLD, S. E. (1999). Ventricular fibrillation related to reversal of the neuromuscular blockade in a patient with long QT syndrome. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 43(3): 352-355.
134. SAARNIVAARA, L., KLEMOLA, U. M., LINDGREN, L., RAUTIAINEN, P., SUVANTO, A. (1990). QT interval of the ECG, heart rate and arterial

- pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 34(4): 276-281.
135. BENOÎT, S. R., MENDELSON, A. B., NOURJAH, P., STAFFA, J. A., & GRAHAM, D. J. (2005). Risk factors for prolonged QTc among US adults: third National Health and Nutrition Examination Survey. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 12(4): 363-368.
136. WISELY, N. A., SHIPTON, E. A. (2002). Long QT syndrome and anaesthesia. *European Journal of Anaesthesiology*. 19(12): 853-859.
137. COWAN, J. C., YUSOFF, K., MOORE, M., AMOS, P. A., GOLD, A. E., BOURKE, J. P., CAMPBELL, R. W. (1988). Importance of lead selection in QT interval measurement. *The American Journal of Cardiology*. 61(1): 83-87.
138. BOZBAŞ, H., ÖZİN, B. (2005). QT ölçümünü nasıl yapalım. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji Dergisi*. 3(1): 63-8.
139. FARKAS, A., BATEY, A. J., COKER, S. J. (2004). How to measure electrocardiographic QT interval in the anaesthetized rabbit. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 50(3): 175-185.
140. LINDGREN, L., YLI-HANKALA, A., RANDELL, T., KIRVELÄ, M., SCHEININ, M., NEUVONEN, P. J. (1993). Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *British Journal of Anaesthesia*. 70(3): 306-310.
141. SCHOUTEN, E. G., DEKKER, J. M., MEPELĪNK, P., KOK, F. J., VANDENBROUCKE, J. P., POOL, J. (1991). QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*. 84(4): 1516-1523.
142. TOMAN, H., ERBAS, M., KĪRAZ, H. A., SAHĪN, H., OVALĪ, M. A., UZUN, M. (2014). Comparison of effects of classic LMA, cobraPLA and V-gel rabbit on QTc interval. *Bratislavské Lekárske Listy*. 116(10): 632-636.

143. VIŠKIN, S., ROŠOVSKI, U., SANDS, A. J., CHEN, E., KISTLER, P. M., KALMAN, J. M., MAURY, P. (2005). Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm*. 2(6): 569-574.
144. LUO, S., MICHLER, K., JOHNSTON, P., MACFARLANE, P. W. (2004). A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *Journal of Electrocardiology*. 37: 81-90.
145. GILLIS, A. M. (2000). Effects of antiarrhythmic drugs on QT interval dispersion-relationship to antiarrhythmic action and proarrhythmia. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 42(5): 385-396.
146. MAKKAR, R. R., FROMM, B. S., STEINMAN, R. T., MEISSNER, M. D., LEHMANN, M. H. (1993). Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *Jama*. 270(21): 2590-2597.
147. SAARNIVAARA, L., SIMOLA, M. (1998). Effects of four anticholinesterase-anticholinergic combinations and tracheal extubation on QTc interval of the ECG, heart rate and arterial pressure. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 42(4): 460-463.
148. ANNILA, P., YLI-HANKALA, A., LINDGREN, L. (1993). Effect of atropine on the QT interval and T-wave amplitude in healthy volunteers. *British journal of anaesthesia*. 71(5): 736-737.
149. Cope, T. M., Hunter, J. M. (2003). Selecting neuromuscular-blocking drugs for elderly patients. *Drugs & Aging*. 20(2): 125-140.
150. MAKRI, I., PAPADIMA, A., LAFIONIATI, A., B PAPPAS, A., GEORGE, K., E NIKOLAOS, K., PAPADIMITRIOU, L. (2011). Sugammadex, a promising reversal drug. A review of clinical trials. *Reviews on Recent Clinical Trials*. 6(3): 250-255.
151. MERETOJA, O. A. (2010). Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Pediatric Anesthesia*. 20(7): 591-604.

152. SPARR, H. J., BOOIJ, L. H., FUCHS-BUDER, T. S. (2009). New pharma-cologica I concept for antagonizing rocuronium and vecuronium. *Anaesthetist*. 58.
153. SHIELDS, M., GIOVANNELLI, M., MIRAKHUR, R. K., MOPPETT, I., ADAMS, J., HERMENS, Y. (2006). Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *British Journal of Anaesthesia*. 96(1): 36-43.
154. FLOCKTON, E. A., MASTRONARDI, P., HUNTER, J. M., GOMAR, C., MIRAKHUR, R. K., AGUILERA, L., PRINS, M. E. (2008). Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *British Journal of Anaesthesia*. 100(5): 622-630.
155. BRULL, S. J., NAGUIB, M. (2009). Selective reversal of muscle relaxation in general anesthesia: focus on sugammadex. *Drug Design, Development and Therapy*. 3: 119-129.
156. KARA, T., OZBAGRIACIK, O., TURK, H. S., ISIL, C. T., GOKUC, O., UNSAL, O., OBA, S. (2014). Sugammadex versus neostigmine in pediatric patients: a prospective randomized study. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 64(6): 400-405.
157. SORGENFREI, I. F., NORRILD, K., LARSEN, P. B., STENSBALLE, J., ØSTERGAARD, D., PRINS, M. E., VÍBY-MOGENSEN, J. (2006). Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Block by the Selective Relaxant Binding Agent SugammadexA Dose-finding and Safety Study. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 104(4): 667-674.
158. WOO, T., KIM, K. S., SHIM, Y. H., KIM, M. K., YOON, S. M., LIM, Y. J., CHON, J. Y. (2013). Sugammadex versus neostigmine reversal of moderate rocuronium-induced neuromuscular blockade in Korean patients. *Korean Journal of Anesthesiology*. 65(6): 501-507.
159. PLAUD, B., MERETOJA, O., POHL, B., MIRAKHUR, R. K., RAFT, J. (2007). Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with

- sugammadex in paediatric and adult patients: 9AP7-5. *European Journal of Anaesthesiology*. 24: 124.
160. HEMMERLING, T. M., ZAOUTER, C., GELDNER, G., NAUHEIMER, D. (2010). Sugammadex-a short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist. *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 13(3): 206.
161. DAHL, V., PENDEVILLE, P. E., HOLLMANN, M. W., HEIER, T., ABELS, E. A., BLOBNER, M. (2009). Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology*. 26(10): 874-884.
162. MOLINA, A. L., DE BOER, H. D., KLIMEK, M., HEERINGA, M., KLEIN, J. (2007). Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg kg⁻¹) profound neuromuscular block by accidental high dose of sugammadex (40 mg kg⁻¹). *British Journal of Anaesthesia*. 98(5): 624-627.
163. PEETERS, P. A., VAN DEN HEUVEL, M. W., VAN HEUMEN, E., PASSIER, P. C., SMEETS, J. M., VAN IERSEL, T., ZWIERS, A. (2010). Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg/kg) in healthy adult subjects. *Clinical Drug Investigation*. 30(12): 867-874.

8. EKLER

EK 1: Etik Kurul onayı



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ :02.01.2017
TOPLANTI SAYISI :2017/01
DOSYA KAYIT NUMARASI :2016/63
KARAR NUMARASI :2017/01-06
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR :Arş. Gör. Dr. Emin Tunç DEMİR
HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI :New Zealand cinsi tavşan (2000-2500gr) 3×5

Yrd. Doç. Dr. Mesut ERBAŞ, tarafından Etik Kurulumuza sunulan “Genel Anestezi Altındaki Tavşanlarda Sugammadeksin Farklı Dozlarının QT İntervali Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması” başlıklı proje Hayvan Deneylerine ilişkin mevzuatın emirleri doğrultusunda incelenerek, ilgili mevzuat hükümleri çerçevesinde Hayvan Deneyleri Etiği açısından uygun olduğuna; oybirliği ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Ali İŞMEN
Üye
(Başkan)

Prof. Dr. Yanca YÜCEER
Üye

Yrd. Doç. Dr. Canan AKMAN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Cemil TÖLÜ
Üye

Tayfun TAŞBİLEK
Sivil Üye

Doç. Dr. Murat TOSUNOĞLU
Üye

Yrd. Doç. Dr. Başak BÜYÜK
Üye

Vet. Hek. Saif ELMAS
Üye

Erdogan GÜRSEL
Sivil Üye